

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-112970

(43)公開日 平成7年(1995)5月2日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 211/26				
A 6 1 K 31/445	A B S			
	A B X			
	A E D	9454-4C		
31/495	A D U	9454-4C		

審査請求 有 請求項の数19 F D (全 38 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-234541	(71)出願人	591003013 エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCH E AKTIENGESELLSCHAFT スイス・シーエイチ-4002バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ124
(22)出願日	平成6年(1994)9月5日	(72)発明者	ジャン・アツカーマン スイス・シーエイチ-4056バーゼル・エルゼツサーシュトラッセ167
(31)優先権主張番号	0 2 6 6 7 / 9 3 - 6	(74)代理人	弁理士 小田島 平吉
(32)優先日	1993年9月7日		
(33)優先権主張国	スイス (CH)		
(31)優先権主張番号	0 2 1 5 0 / 9 4 - 9		
(32)優先日	1994年7月5日		
(33)優先権主張国	スイス (CH)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 カルボキサミド類

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 (S)-N4-[ (S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ)-N1-[2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、N-[ (S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)ピペリジン-3-イルメチル]-2-[ (S)-4-シクロプロピル-1-ナフタレン-2-イルスルホニル-3,6-ジオキソ-ピペラジン-2-イル]-アセトアミド、等に代表される新規なカルボキサミド類並びにそれらの水和物または溶媒和物、ならびに当該化合物またはその水和物(溶媒和物を活性成分として含有する薬学的調合物。

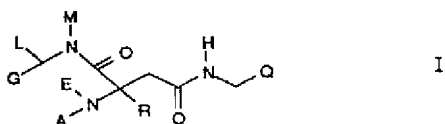
【効果】 トロンビン-誘発性血小板凝集または血漿中のフィブリノゲン凝固を阻止する作用がある。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

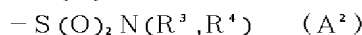
【化1】



〔式中、Eは水素であり、GはH、低級-アルキルまたは（場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよい）COOH、COO-低級-アルキル、低級-アルカノイル、OH、低級-アルカノイルオキシ、低級-アルコキシ、アリール-低級-アルコキシ、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CONHOH、CONHOCH<sub>3</sub>、CONHO-ベンジル、CONHSO<sub>2</sub>-低級-アルキル、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-アリール、CONH-シクロアルキル、CONHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NH<sub>2</sub>、NHCOO-低級-アルキル、NHCOO-低級-アラルキル、NHSO<sub>3</sub>H、(NHSO<sub>2</sub>もしくはNHSO<sub>3</sub>)-低級-アルキル、NH低級-アルカノイル、NHCOCOOH、NHCOCOO-低級-アルキル、NH-シクロアルキル、NH-(3,4-ジオキソ-2-ヒドロキシ-シクロブト-1-エニル)、NH-[2-低級-(アルコキシもしくは-アルケニルオキシ)-3,4-ジオキソシクロブト-1-エニル]、NHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NHCOCO-(アリールもしくは低級-アルキル)、NHCOCH<sub>2</sub>Cl、NHCO-低級-アルキレン-O-(低級-アルキルもしくはアリール)、NHCOCH<sub>2</sub>[アリール、ヘテロアリールもしくは-N(He t)]、NHCOO(NOH)-低級-アルキレン-COOH、NHSO<sub>2</sub>-N(He t)、NHCO-(アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル)、NHPO<sub>3</sub>(R<sup>10</sup>, R<sup>20</sup>)、ヘテロアリールまたは基CO-N(He t)であり、R<sup>10</sup>およびR<sup>20</sup>はH、低級-アルキルまたはフェニルであり、MはH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたは(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、そしてLはH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキルまたは(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであるか、或いはMおよびLはそれらが結合している原子と一緒になって基-N(He t)を形成するか、或いはEおよびGは一緒になってメチレンまたはカルボニル基を形成し、そしてMはH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低

2

級-アルキルまたはカルボキシ-低級-アルキルであり、そしてLはH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキルまたは(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、AはH、アルキル、低級-アラルキルまたは式：



の基であるか、或いは基Qがヒドロキシ基を含有する場合および/またはEとGが一緒になってCH<sub>2</sub>もしくはCOである場合には、Aは式

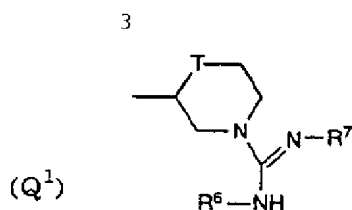
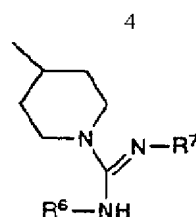


の基であってもよく、或いはEとGが一緒になってCH<sub>2</sub>またはCOである場合には、Aは式



の基であってもよく、R<sup>2</sup>は低級-アルキル、場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよいアリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル、低級-アルキレンを介して結合されているカルボ-低級-アルコキシまたは低級-アルキレンを介して結合されている-(OもしくはS)-(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)であり、それによりR<sup>2</sup>中に存在する低級-アルキレン基はR<sup>2</sup>が結合されているカルボニル基に対するα-位置でヒドロキシ、アミノまたは低級-アルカノイルアミノにより置換されていてもよく、或いはR<sup>2</sup>はハロゲン、カルボキシ、低級アルコキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-低級-アルキル-アミノまたは低級アルキレンを介して結合されている基-N(He t)であるか、或いはR<sup>2</sup>は基-OR<sup>22</sup>または-NHR<sup>22</sup>であり、R<sup>22</sup>は低級-アルキル、または場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよいアリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル、または低級-アルキル部分でアリール、カルボ-低級-アルコキシもしくはCOOHにより置換された低級-アラルキルであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキルまたはアリール-低級-アルキルであるか、或いはそれらが結合しているN原子と一緒になって基-N(He t)を形成し、R<sup>5</sup>はアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルまたはシクロアルキルであり、-N(He t)は場合によりO、S、NHまたはN-低級-アルキルにより中断されていてもよく且つ場合により低級-アルキル、OH、オキソ、COOH、COO-低級-アルキル、CH<sub>2</sub>OOHおよびCH<sub>2</sub>O-ベンジルの群からの2個までの置換基により置換されていてもよいN-結合された-N(CH<sub>2</sub>)<sub>1-9</sub>であり、Qは式Q<sup>1</sup>またはQ<sup>2</sup>：

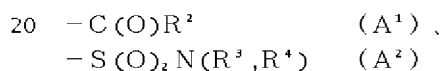
【化2】

および (Q<sup>2</sup>)

の基であり、TはCH<sub>2</sub>またはOであり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の一方は水素またはカルボ-低級-アルコキシであり、そして他方は水素、カルボ-低級-アルコキシまたはヒドロキシであり、そしてRは水素または低級-アルキルである]のカルボキサミド類、並びにそれらの水和物または溶媒和物および生理学的に適合性がある塩類。

【請求項2】 Eが水素であり、GがH、低級-アルキルまたは(場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよい)COOH、COO-低級-アルキル、低級-アルカノイル、OH、低級-アルカノイルオキシ、低級-アルコキシ、アリール-低級-アルコキシ、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CONHOH、CONHOCH<sub>3</sub>、CONHO-ベンジル、CONHSO<sub>2</sub>-低級-アルキル、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-アリール、CONH-シクロアルキル、CONHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NH<sub>2</sub>、NHCOO-低級-アルキル、NHCOO-低級-アルキル、NHSO<sub>3</sub>H、(NHSO<sub>2</sub>もしくはNHSO<sub>3</sub>)-低級-アルキル、NH低級-アルカノイル、NHCOCOOH、NHCOCOO-低級-アルキル、NH-シクロアルキル、NH-(3,4-ジオキソ-2-ヒドロキシ-シクロブト-1-エニル)、NH-[2-低級-(アルコキシもしくは-アルケニルオキシ)-3,4-ジオキソシクロブト-1-エニル]、NHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NHCOCO-(アリールもしくは低級-アルキル)、NHCOCH<sub>2</sub>Cl、NHCOCH<sub>2</sub>O-アリール、NHCOCH<sub>2</sub>-アリール、NHCO-(アリールもしくはヘテロアリール)、NHPO<sub>3</sub>(R<sup>10</sup>, R<sup>20</sup>)、ヘテロアリールまたは場合によりOもしくはSにより中断されていてもよく且つ場合により低級-アルキル、COOH、COO-低級-アルキル、CH<sub>2</sub>OHおよびCH<sub>2</sub>O-ベンジルの群からの2個までの置換基により置換されていてもよいCON(CH<sub>2</sub>)<sub>4-9</sub>であり、R<sup>10</sup>およびR<sup>20</sup>がH、低級-アルキルまたはフェニルであり、MがH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたは(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、そしてLがH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキル、または(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであるか、或いはMおよびLがそれらが結合している原子と一緒にな

て場合によりOもしくはSにより中断されていてもよく且つ場合により低級-アルキル、COOH、COO-低級-アルキル、CH<sub>2</sub>OHおよびCH<sub>2</sub>O-ベンジルの群からの2個までの置換基により置換されていてもよいN(CH<sub>2</sub>)<sub>4-9</sub>基を形成し、或いはEおよびGが一緒になってメチレンまたはカルボニル基を形成し、そしてMがH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキル、またはカルボキシ-低級-アルキルであり、そしてLがH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキルまたは(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、Aが式：



の基であるか、或いは基Qがヒドロキシ基を含有する場合には、Aは式

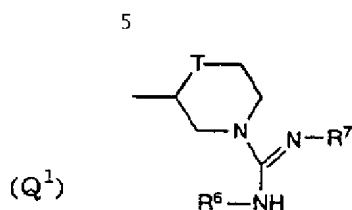
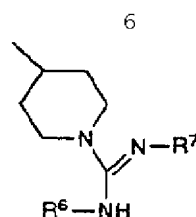


の基であってもよく、或いはEとGが一緒になってCH<sub>2</sub>またはCOである場合には、Aは式



の基であってもよく、R<sup>2</sup>が基R<sup>22</sup>、-OR<sup>22</sup>または-NHR<sup>22</sup>であり、そしてR<sup>22</sup>が低級-アルキル、または場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよいアリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキルであるか、或いはR<sup>2</sup>が低級-アルキレンを介して結合されているカルボ-低級-アルコキシまたは低級-アルキレンを介して結合されている-(OもしくはS)-(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)であり、それによりR<sup>2</sup>中に存在する低級-アルキレン基はR<sup>2</sup>が結合されているカルボニル基に対するα-位置でヒドロキシ、アミノまたは低級-アルカノイルアミノにより置換されていてもよく、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ独立して水素、アルキルまたはアリール-低級-アルキルであるか、或いはそれらが結合しているN原子と一緒になって場合によりOまたはSにより中断されていてもよい基-N(CH<sub>2</sub>)<sub>4-9</sub>を形成し、R<sup>5</sup>がアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルまたはシクロアルキルであり、Qが式Q<sup>1</sup>またはQ<sup>2</sup>：

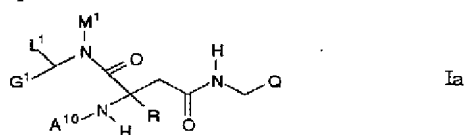
【化3】

および (Q<sup>2</sup>)

の基であり、TがCH<sub>2</sub>またはOであり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の一方が水素またはカルボ-低級-アルコキシであり、そして他方が水素、カルボ-低級-アルコキシまたはヒドロキシであり、そしてRが水素である、請求項1に記載のカルボキサミド類、並びにそれらの水和物または溶媒和物および生理学的に適合性がある塩類。

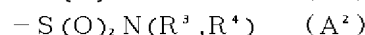
【請求項3】 式

【化4】



[式中、G<sup>1</sup>はH、低級-アルキルまたは(場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよい)COOH、COO-低級-アルキル、低級-アルカノイル、OH、低級-アルカノイルオキシ、低級-アルコキシ、アリール-低級-アルコキシ、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CONHOH、CONHOCH<sub>3</sub>、CONHO-ベンジル、CONHSO<sub>2</sub>-低級-アルキル、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-アリール、CONH-シクロアルキル、CONHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NH<sub>2</sub>、NHC(=O)-低級-アルキル、NHC(=O)-低級-アラルキル、NHSO<sub>3</sub>H、(NHSO<sub>2</sub>もしくはNHSO<sub>3</sub>)-低級-アルキル、NH-低級-アルカノイル、NHC(=O)OH、NHC(=O)COO-低級-アルキル、NH-シクロアルキル、NH-(3,4-ジオキソ-2-ヒドロキシ-シクロプト-1-エニル)、NH-[2-低級-(アルコキシもしくは-アルケニルオキシ)-3,4-ジオキソシクロプト-1-エニル]、NHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NHC(=O)-O-低級-アルキルもしくはアリール、NHC(=O)H<sub>2</sub>[アリール、ヘテロアリールもしくは-N(He t)], NHC(=O)(NOH)-低級-アルキレン-COOH、NHSO<sub>2</sub>-N(He t)、NHC(=O)-O-低級-アルキルもしくはヘテロシクリル)、NHPO<sub>3</sub>(R<sup>10</sup>, R<sup>20</sup>)、ヘテロアリールまたは基CO-N(He t)であり、R<sup>10</sup>およびR<sup>20</sup>はH、低級-アルキルまたはフェニルであり、M<sup>1</sup>はH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたは(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、そしてL<sup>1</sup>はH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキルまたは(アリールも

しくはシクロアルキル)-低級-アルキルであるか、或いはM<sup>1</sup>およびL<sup>1</sup>はそれらが結合している原子と一緒になって基-N(He t)を形成し、A<sup>10</sup>はH、アルキル、低級-アラルキルまたは式：



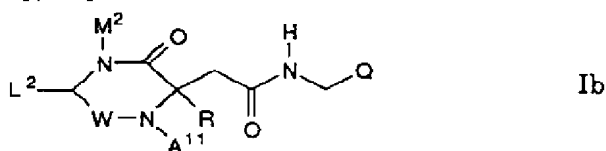
の基であるか、或いは基Qがヒドロキシ基を含有する場合には、A<sup>10</sup>は式



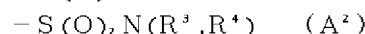
の基であってもよく、そしてR、R<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>、-N(He t)およびQは請求項1と同じ意味を有する]を有する請求項1に記載のカルボキサミド類、並びにそれらの水和物または溶媒和物および生理学的に適合性がある塩類。

【請求項4】 式

【化5】



[式中、Wはメチレンまたはカルボニルであり、M<sup>2</sup>はH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルまたはカルボキシ-低級-アルキルであり、そしてL<sup>2</sup>はH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキルまたは(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、そしてA<sup>11</sup>はH、アルキル、低級-アラルキルまたは式：



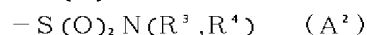
もしくは



の基であり、そしてR、R<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>およびQは請求項1と同じ意味を有する]を有する請求項1に記載のカルボキサミド類、並びにそれらの水和物または溶媒和物および生理学的に適合性がある塩類。

【請求項5】 G<sup>1</sup>がH、低級-アルキルまたは(場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよい)COOH、COO-低級-アルキル、低級-アルカノイル、OH、低級-アルカノイルオキシ、低級-アルコキシ、アリール-低級-アルコキシ、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CONHOH、CONHOCH<sub>3</sub>

、CONHO-ベンジル、CONHSO<sub>2</sub>-低級-アルキル、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-アリール、CONH-シクロアルキル、CONHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NH<sub>2</sub>、NHCOO-低級-アルキル、NHCOO-低級-アラルキル、NHSO<sub>3</sub>H、(NHSO<sub>2</sub>もしくはNHSO<sub>3</sub>)-低級-アルキル、NH-低級-アルカノイル、NHCOOOH、NHCOCOO-低級-アルキル、NH-シクロアルキル、NH-(3,4-ジオキソ-2-ヒドロキシ-シクロプロト-1-エニル)、NH-[2-低級-(アルコキシもしくは-アルケニルオキシ)-3,4-ジオキソシクロプロト-1-エニル]、NHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NHCOCO-(アリールもしくは低級-アルキル)、NHCOCH<sub>2</sub>Cl、NHCOCH<sub>2</sub>O-アリール、NHCOCH<sub>2</sub>-アリール、NHCO-(アリールもしくはヘテロアリール)、NHPO<sub>3</sub>(R<sup>10</sup>, R<sup>20</sup>)、ヘテロアリールまたは場合によりOもしくはSにより中断されていてもよく且つ場合により低級-アルキル、COOH、COO-低級-アルキル、CH<sub>2</sub>OHおよびCH<sub>2</sub>O-ベンジルの群からの2個までの置換基により置換されていてもよいCON(CH<sub>2</sub>)<sub>4-9</sub>であり、R<sup>10</sup>およびR<sup>20</sup>がH、低級-アルキルまたはフェニルであり、M<sup>1</sup>がH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたは(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、そしてL<sup>1</sup>がH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキル、または(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであるか、或いはM<sup>1</sup>およびL<sup>1</sup>がそれらが結合している原子と一緒にする場合によりOもしくはSにより中断されていてもよく且つ場合により低級-アルキル、COOH、COO-低級-アルキル、CH<sub>2</sub>OHおよびCH<sub>2</sub>O-ベンジルの群からの2個までの置換基により置換されていてもよいN(CH<sub>2</sub>)<sub>4-9</sub>基であり、A<sup>10</sup>が式：

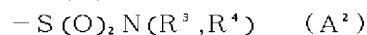


の基であるか、或いは基Qがヒドロキシ基を含有する場合には、Aは式



の基であってもよく、Rが水素であり、そしてR<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>およびQが請求項3と同じ意味を有する]を有する請求項3に記載のカルボキサミド類、並びにそれらの水和物または溶媒和物および生理学的に適合性がある塩類。

【請求項6】 Rが水素であり、A<sup>11</sup>がH、アルキル、低級-アラルキルまたは式：



もしくは



の基であり、そしてL<sup>2</sup>、M<sup>2</sup>、W、R<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>およびQが請求項4と同じ意味を有する、請求項4に記載のカルボ

キサミド類、並びにそれらの水和物または溶媒和物および生理学的に適合性がある塩類。

【請求項7】 L<sup>1</sup>が水素であり、そしてG<sup>1</sup>が(場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよい)NHCO-低級-アルキレン-O-(低級-アルキルもしくはアリール)、NHCOCH<sub>2</sub>[アリール、ヘテロアリールもしくは-N(He t)]、NHCOCH<sub>2</sub>(NOH)-低級-アルキレン-COOH、NHSO<sub>2</sub>-N(He t)、NHCO-ヘテロシクリルまたは場合によりOもしくはSにより中断されていてもよく且つ場合により低級-アルキル、COOH、COO-低級-アルキル、CH<sub>2</sub>OHおよびCH<sub>2</sub>O-ベンジルの群からの2個までの置換基により置換されていてもよいCON(CH<sub>2</sub>)<sub>4-9</sub>である、請求項3に記載の式I aのカルボキサミド類。

【請求項8】 L<sup>1</sup>が水素であり、そしてG<sup>1</sup>がCOOH、COO-低級-アルキル、NHCOO-低級-アラルキルまたは場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよいNHCO(アリールもしくはヘテロアリール)である、請求項3に記載の式I aのカルボキサミド類。

【請求項9】 M<sup>1</sup>が低級-アルキルまたはシクロアルキルである、請求項3、7または8に記載の式I aのカルボキサミド類。

【請求項10】 A<sup>10</sup>がH、低級-アルキル、低級-アラルキルまたは基



であり、ここでR<sup>2</sup>がハロゲン、カルボキシ、低級-アルコキシ、低級-アルキレンを介して結合されているアミノまたはモノ-もしくはジ-低級-アルキル-アミノ、または低級-アルキレンを介して結合されている基-N(He t)であるか、或いはR<sup>2</sup>が基-NHR<sup>22</sup>であり、ここでR<sup>22</sup>が低級-アルキル部分でアリール、カルボ-低級-アルコキシまたはCOOHにより置換されている低級-アラルキル基である、請求項3または請求項7-9のいずれかに記載の式I aのカルボキサミド類。

【請求項11】 A<sup>10</sup>が式



の基であり、ここでR<sup>2</sup>が基R<sup>22</sup>、-OR<sup>22</sup>または-NHR<sup>22</sup>であり、そしてR<sup>22</sup>が低級-アルキル、または場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよいアリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキルであるか、或いはR<sup>2</sup>が低級-アルキレンを介して結合されているカルボ-低級-アルコキシまたは低級-アルキレンを介して結合されている-(OもしくはS)-(アリールもしくはヘテロアリール)であり、それによりR<sup>2</sup>中に存在する低級-アルキレン基はR<sup>2</sup>が結合されているカルボニル基に対するα-位置でOHまたは低級-アルカノイルアミノにより置換されていてもよい、請求項3または請求項7-10のいずれかに記載の式I aのカルボキサミド類。

【請求項12】  $A^{10}$ がモルホリノスルホニルである、請求項3、8または9に記載の式I aのカルボキサミド類。

【請求項13】  $A^{10}$ が基-S(O)<sub>2</sub>アリールを含有しておりそしてQがヒドロキシ基を含有する、請求項3、8または9に記載の式I aのカルボキサミド類。

【請求項14】  $L^2$ が水素でありそして $M^2$ が低級-アルキル、シクロアルキルまたはカルボキシ-低級-アルキルである、請求項4に記載の式I bのカルボキサミド類。

【請求項15】  $A^{11}$ が水素、低級-アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルである、請求項4または14に記載の式I bのカルボキサミド類。

【請求項16】 Qが式Q<sup>1</sup>の基であり、ここで $R^5$ および $R^7$ の一方が水素でありそして他方が水素またはヒドロキシである、請求項1-15のいずれかに記載のカルボキサミド類。

【請求項17】 下記の群：(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イル-メチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルアセチルアミノ-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸エチル、3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸、および3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸からの、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】 下記の群：[[[(S)-3-[4-(アミノ-イミノ-メチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-酢酸、[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イル-メチルカルバモイル]-2-ベンタノイルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-2-ピリミジン-2-イルスルファニルアセチルアミノ-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-ヒドロキシイミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(ナフタレン-2-イルスルホニルアミノ)-N1-[2-(ピラジン-2-イルカルボニルアミノ)-エチル]-ス

クシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ)-N1-[2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、およびN-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-2-[(S)-4-シクロプロピル-1-ナフタレン-2-イルスルホニル-3,6-ジオキソ-ピペラジン-2-イル]-アセトアミドからの、請求項2に記載の化合物。

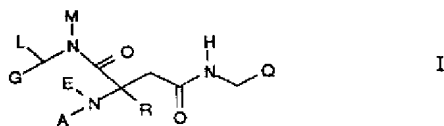
【請求項19】 活性成分として請求項1-18のいずれかに記載の化合物を含有する薬学的調合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、式

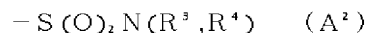
【0002】

【化6】



【0003】[式中、Eは水素であり、GはH、低級-アルキルまたは(場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよい)COOH、COO-低級-アルキル、低級-アルカノイル、OH、低級-アルカノイルオキシ、低級-アルコキシ、アリール-低級-アルコキシ、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CONHOH、CONHOCH<sub>3</sub>、CONHO-ベンジル、CONHSO<sub>2</sub>-低級-アルキル、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-アリール、CONH-シクロアルキル、CONHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NH<sub>2</sub>、NHCOO-低級-アルキル、NHCOO-低級-アラルキル、NHSO<sub>3</sub>H、(NHSO<sub>2</sub>もしくはNHSO<sub>3</sub>)-低級-アルキル、NH低級-アルカノイル、NHCOCOOH、NHCOCOO-低級-アルキル、NH-シクロアルキル、NH-(3,4-ジオキソ-2-ヒドロキシ-シクロブト-1-エニル)、NH-[2-低級-(アルコキシもしくは-アルケニルオキシ)-3,4-ジオキソシクロブト-1-エニル]、NHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NHCOCO-(アリールもしくは低級-アルキル)、NHCOCH<sub>2</sub>Cl、NHCO-低級-アルキレン-O-(低級-アルキルもしくはアリール)、NHCOCH<sub>2</sub>[アリール、ヘテロアリールもしくは-N(He t)], NHCOC(NOH)-低級-アルキレン-COOH、NHSO<sub>2</sub>-N(He t)、NHCO-(アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル)、NHPO<sub>3</sub>(R<sup>10</sup>, R<sup>20</sup>)、ヘテロアリールまたは基CO-N(He t)であり、R<sup>10</sup>およびR<sup>20</sup>はH、低級-アルキルまたはフェニルであり、MはH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたは(アリール、ヘテロア

リールもしくはシクロアルキル)ー低級ーアルキルであり、そしてLはH、低級ーアルキル、アリール、シクロアルキルまたは(アリールもしくはシクロアルキル)ー低級ーアルキルであるか、或いはMおよびLはそれらが結合している原子と一緒にって基-N(He t)を形成するか、或いはEおよびGは一緒にってメチレンまたはカルボニル基を形成し、そしてMはH、低級ーアルキルもしくはーアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)ー低級ーアルキルまたはカルボキシー低級ーアルキルであり、そしてLはH、低級ーアルキル、アリール、シクロアルキルまたは(アリールもしくはシクロアルキル)ー低級ーアルキルであり、AはH、アルキル、低級ーアラルキルまたは式：



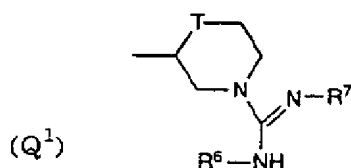
の基であるか、或いは基Qがヒドロキシ基を含有する場合および／またはEとGが一緒にってCH<sub>2</sub>もしくはCOである場合には、Aは式



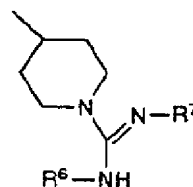
の基であってもよく、或いはEとGが一緒にってCH<sub>2</sub>またはCOである場合には、Aは式



の基であってもよく、R<sup>2</sup>は低級ーアルキル、場合により低級ーアルキレンを介して結合されていてもよいアリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル、低級ーアルキレンを介して結合されているカルボー低級ーアルコキシまたは低級ーアルキレンを介して結合されている＊



および (Q<sup>2</sup>)



【0005】の基であり、TはCH<sub>2</sub>またはOであり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の一方は水素またはカルボー低級ーアルコキシであり、そして他方は水素、カルボー低級ーアルコキシまたはヒドロキシであり、そしてRは水素または低級ーアルキルである」の新規なカルボキサミド類、並びにそれらの水和物または溶媒和物および生理学的に適合性がある塩類に関する。

【0006】さらに、本発明は上記化合物の製造方法、該化合物を含有する薬学的調合物、並びに薬学的調合物の製造におけるこれらの化合物の使用にも関する。

【0007】式Iの化合物の生理学的に使用可能な塩類の例は、鉍酸類例えば塩酸、硫酸、亜硫酸もしくは燐酸との塩類、または有機酸類例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、琥珀酸もしくはサリチル酸との塩類である。遊離カルボキシ基を有する

10

20

40

50

＊(OもしくはS)ー(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)であり、それによりR<sup>2</sup>中に存在する低級ーアルキレン基はR<sup>2</sup>が結合されているカルボニル基に対するα-位置でヒドロキシ、アミノまたは低級ーアルカノイルアミノにより置換されていてもよく、或いはR<sup>2</sup>はハロゲン、カルボキシ、低級アルコキシ、アミノ、モノーもしくはジー低級ーアルキルーアミノまたは低級アルキレンを介して結合されている基-N(He t)であるか、或いはR<sup>2</sup>は基-OR<sup>22</sup>または-NHR<sup>22</sup>であり、R<sup>22</sup>は低級ーアルキル、または場合により低級ーアルキレンを介して結合されていてもよいアリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル、または低級ーアルキル部分でアリール、カルボー低級ーアルコキシもしくはCOOHにより置換された低級ーアラルキルであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキルまたはアリールー低級ーアルキルであるか、或いはそれらが結合しているN原子と一緒にって基-N(He t)を形成し、R<sup>5</sup>はアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルまたはシクロアルキルであり、-N(He t)は場合によりO、S、NHまたはNー低級ーアルキルにより中断されていてもよく且つ場合により低級ーアルキル、OH、オキソ、COOH、COOー低級ーアルキル、CH<sub>2</sub>OOHおよびCH<sub>2</sub>Oーベンジルの群からの2個までの置換基により置換されていてもよいNー結合された-N(CH<sub>2</sub>)<sub>4-9</sub>であり、Qは式Q<sup>1</sup>またはQ<sup>2</sup>：  
【0004】  
【化7】

式Iの化合物は生理学的に適合性がある塩基と塩類を生成することもできる。アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびアルキルアンモニウム塩類、例えばNa、K、Caまたはテトラメチルアンモニウム塩類がそのような塩類の例である。式Iの化合物は両性イオン形で存在することもできる。

【0008】式Iの化合物は溶媒和、特に水和、させることができる。水和は製造工程で行うこともでき、または最初は無水性である式Iの化合物の吸湿性の結果として徐々に起きることもある。

【0009】式Iの化合物は少なくとも2個の非対称性C原子を含有しており、従ってジアステレオマー類の混合物としてまたは光学的に純粋な化合物として存在することができる。

【0010】本発明の範囲では、「低級」という語は炭素数1～6の、好適には1～4の、基を示す。すなわ

ち、単独でまたは組み合わせられた低級-アルキルは炭素数1~6の、好適には1~4の、直鎖もしくは分枝鎖状の基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、2-ブチルおよびベンチルを示す。低級-アルキル基がアルキル基として好適である。メチレンが低級-アルキレンに関する例である。

【0011】アリールは、場合により1個もしくはそれ以上の置換基、例えばハロゲン、例えば塩素、または低級-アルキルもしくはアルコキシ、例えばCH<sub>3</sub>、t-ブチル、OH、OCH<sub>3</sub>、フェニル、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、シクロベンチル、CN、COOH、COOCH<sub>3</sub>、COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、CONH<sub>2</sub>もしくはテトラゾリル、を有していてもよいフェニルおよび1-もしくは2-ナフチルの如き基を示す。

【0012】ヘテロアリール基は、1個もしくは2個の環からなり且つ1個もしくはそれ以上のNおよび/またはO原子を含有する5~10-員の芳香族基である。それらの例は、2-、3-もしくは4-ピリジル、それらのN-酸化物形、フリール、ピリミジニル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、キノリルまたはイミダゾリルである。それらは例えばオキソ、低級-アルキル、例えばCH<sub>3</sub>、ハロゲン、例えば塩素、またはアミノにより置換されていてもよい。

【0013】シクロアルキル基の炭素数は3~8である。シクロプロピル、シクロベンチルおよびシクロヘキシルがこれらの例である。

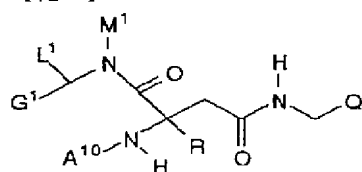
【0014】ヘテロシクリルは、1個もしくは2個の環および少なくとも1個のヘテロ原子、例えば1個もしくは2個のN原子、を含有しておりそして場合により1個もしくはそれ以上の置換基、例えば低級-アルキル、例えばメチル、により置換されていてもよい5~10-員の非-芳香族性の部分的にまたは完全に飽和した基を示す。

【0015】場合によりヘテロ原子により中断されていてもよいテトラ-~ノナメチレンイミノ基N(He t)は、ヘキサヒドロアゼピノ、モルホリノおよびメチルピペラジニルである。

【0016】本発明に従う化合物の例は、式

【0017】

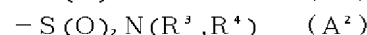
【化8】



Ia

【0018】〔式中、G<sup>1</sup>はH、低級-アルキルまたは(場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよい)COOH、COO-低級-アルキル、低級-ア

ルカノイル、OH、低級-アルカノイルオキシ、低級-アルコキシ、アリール-低級-アルコキシ、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CONHOH、CONHOCH<sub>3</sub>、CONHO-ベンジル、CONHSO<sub>2</sub>-低級-アルキル、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-アリール、CONH-シクロアルキル、CONHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NH<sub>2</sub>、NHCOO-低級-アルキル、NHCOO-低級-アラルキル、NHSO<sub>3</sub>H、(NHSO<sub>2</sub>もしくはNHSO<sub>3</sub>)-低級-アルキル、NH-低級-アルカノイル、NHCOCOOH、NHCOCOO-低級-アルキル、NH-シクロアルキル、NH-(3,4-ジオキソ-2-ヒドロキシ-シクロプロト-1-エニル)、NH-[2-低級-(アルコキシもしくは-アルケニルオキシ)-3,4-ジオキソシクロプロト-1-エニル]、NHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NHCOCO-(アリールもしくは低級-アルキル)、NHCOCH<sub>2</sub>Cl、NHCO-低級-アルキレン-O-(低級-アルキルもしくはアリール)、NHCOCH<sub>2</sub>[アリール、ヘテロアリールもしくは-N(He t)]、NHCOC(NOH)-低級-アルキレン-COOH、NHSO<sub>2</sub>-N(He t)、NHCO-(アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル)、NHPO<sub>3</sub>(R<sup>10</sup>, R<sup>20</sup>)、ヘテロアリールまたは基CO-N(He t)であり、R<sup>10</sup>およびR<sup>20</sup>はH、低級-アルキルまたはフェニルであり、M<sup>1</sup>はH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたは(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、そしてL<sup>1</sup>はH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキルまたは(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであるか、或いはM<sup>1</sup>およびL<sup>1</sup>はそれらが結合している原子と一緒にって基-N(He t)を形成し、A<sup>10</sup>はH、アルキル、低級-アラルキルまたは式：



の基であるか、或いは基Qがヒドロキシ基を含有する場合には、A<sup>10</sup>は式

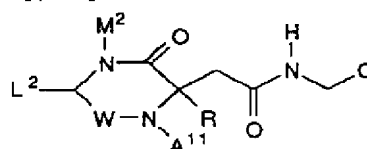


の基であってもよく、そしてR、R<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>、-N(He t)およびQは上記の意味を有する]のものである。

【0019】本発明に従う化合物の別の例は、式

【0020】

【化9】



Ib

【0021】〔式中、Wはメチレンまたはカルボニルであり、M<sup>2</sup>はH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、(ア



もしくは

$$-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2 \quad (\text{A}^1)$$

10 [[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-  
ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベン  
ジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロ  
プロピル-アミノ]-酢酸エチル, 3-[[[(S)-3-  
[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-  
3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカル  
ボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-ア  
ミノ]-プロピオン酸エチル, [[[(S)-3-[(S)-1-  
(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチ  
ルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミ  
20 ノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-酢酸エチル, 3-  
[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-  
ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベン  
ジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチ  
ル-アミノ]-プロピオン酸エチル, [[[(S)-3-[(S)-  
1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イル  
メチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニ  
ルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-  
酢酸, 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-  
メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-  
30 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-  
シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸, [[[(S)-  
3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジ  
ン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキ  
シカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-  
酢酸, 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-  
メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-  
2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニ  
ル]-ブチル-アミノ]-プロピオン酸, [[[(S)-3-  
40 [4-(アミノ-イミノ-メチル)-モルホリン-2-イル  
メチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニ  
ルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-  
酢酸エチル, [[[(S)-3-[4-(アミノ-イミノ-メチ  
ル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-  
ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブ  
チル-アミノ]-酢酸エチル, [[[(S)-3-[4-(アミ  
ノ-イミノ-メチル)-モルホリン-2-イルメチルカ  
ルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-  
プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン  
酸エチル, [[[(S)-3-[4-(アミノ-イミノ-メチ  
50 ル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-

ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-プロピオン酸エチル、[[[S)-3-[4-(アミノ-イミノ-メチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、3-[[[S)-3-[4-(アミノ-イミノ-メチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、3-[[[S)-3-[4-(アミノ-イミノ-メチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-プロピオン酸、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-ベンジル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フラン-2-イルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-ブチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル、3-[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フラン-2-イルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-プロピオン酸エチル、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-ベンジル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、[[[S)-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フラン-2-イルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-n-ブチル-アミノ]-プロピオン酸、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-

2-ペンタノイルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ヘキサノイルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(4-クロロ-ビリジン-2-イルカルボニルアミノ)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンゾイルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ヘキサノイルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(4-クロロ-ビリジン-2-イルカルボニルアミノ)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンゾイルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、[[[S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、(S)-N4-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-2-ターシャリー-ブトキシカルボニルアミノ-N1-シクロプロピル-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ)-スクシンアミド、(S)-N4-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(3-インドール-3-イル-プロピオニルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、(S)-4-[[(S)-2-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-1-[シクロプロピル-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-カルバモイル]-エチルカルバモイル]-4-ヒドロキシ-酪酸メチル、(S)-2-[[(S)-2-アセチルアミノ-3-インドール-3-イル-プロピオニルアミノ]-N4-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、(S)-N4-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-フェノキシアセチルアミノ-N

1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、2-[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-エチルカルバミン酸ベンジル、および(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミドである。

【0026】化合物I aの他の例は、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-N1-[2-(6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジン-3-イルカルボニルアミノ)-エチル]-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-[2-(3-アミノ-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ)-エチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-(2-メトキシアセチルアミノ-エチル)-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-(2-モルホリン-4-イルアセチルアミノエチル)-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルアセチルアミノ)-エチル]-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-(2-(3-メトキシ-プロピオニルアミノ)-エチル)-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-(2-イミダゾール-1-イルアセチルアミノ-エチル)-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド、(E)-および(Z)-4-[2-[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-エチルカルバモイル]-4-ヒドロキシイミノ-酪酸、(S)-N1-(2-アミノ-エチル)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-

-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルスルホニルアミノ)-エチル]-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-N1-(2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(3-メトキシ-プロピオニルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-メトキシアセチルアミノ-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルアセチルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-2-[(S)-2-アミノ-3-フェニル-プロピオニルアミノ]-N1-シクロプロピル-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-2-[(R)-2-アミノ-3-フェニル-プロピオニルアミノ]-N1-シクロプロピル-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-アセチルアミノ]-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(2-イミダゾール-1-イル-アセチルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-[2-(2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-アセチルアミノ]-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(3-ジメチルアミノ-プロピオ

ニルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(2-ジメチルアミノ-アセチルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イルアセチルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ブチルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸エチル、3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ブチルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸、[[[(S)-2-アミノ-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、(S)-3-アミノ-N-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-4-アゼピン-1-イル-4-オキソ-ブチルアミド、(S)-N-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-4-アゼピン-1-イル-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-ブチルアミド、[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-ジフェニルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル、[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-シクロヘキシルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル、(S)-N-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-4-アゼピン-1-イル-3-(3-ベンジル-ウレイド)-4-オキソ-ブチルアミド、(S)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-アゼパン-1-イル-2-オキソ-エチル]-ウレイド]-3-フェニルプロピオン酸メチル、(R)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-アゼパン-1-イル-2-オキソ-エチル]-ウレイド]-3-フェニルプロピオン酸メチル、[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-ジフェニルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル

ルカルバモイル]-2-(3-シクロヘキシルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、(S)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-アゼパン-1-イル-2-オキソ-エチル]-ウレイド]-3-フェニルプロピオン酸、(R)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-アゼパン-1-イル-2-オキソ-エチル]-ウレイド]-3-フェニルプロピオン酸、[[[(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[(S)-1-(エトキシカルボニル-アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、[[[(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(エトキシカルボニル-アミノ-イミノ-メチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、[[[(S)-3-[(S)-1-アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(2-クロロ-アセチルアミノ)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル、および[[[(S)-3-[(S)-1-アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(2-クロロ-アセチルアミノ)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸である。

【0027】化合物I bの例は、N-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-2-[(S)-4-シクロベンチル-1-ナフタレン-2-イルスルホニル-3,6-ジオキソ-ビペラジン-2-イル]-アセトアミド、[3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル-カルバモイルメチル]-4-ブチルスルホニル-2-オキソ-ビペラジン-1-イル]酢酸、およびN-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-2-[(S)-2,6-ジオキソ-4-ブチル-ビペラジン-2-イル]-アセトアミドである。

【0028】化合物I bの他の例は、N-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-2-[(S)-4-シクロプロピル-3,6-ジオキソ-1-(3-フェニル-プロピル)-ビペラジン-2-イル]-アセトアミド、N-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-2-[(S)-1-ナフタレン-2-イルスルホニル-3,6-ジオキソ-ビペラジン-2-イル]-アセトアミド、N-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-2-[(2S,5S)-5-ヒドロキシメチル-1-ナフタレン-2-イルスルホニル-3,6-ジオキソ-ビペラジン-2-イル]-アセトアミド、(2S,5R)-および(2S,5S)-(5-ベンジル-3,6-ジオキソ-4-プロピル-ビペラジン-2-

イル]-酢酸(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル、(S)-[2-(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイルメチル]-4-シクロプロピル-3,6-ジオキソ-ビペラジン-2-イル]-酢酸エチルアミド、[(S)-2-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイルメチル]-4-シクロプロピル-3,6-ジオキソ-ビペラジン-2-イル]-酢酸、並びに(R)-および(S)-2,4-ジメチル-1-ナフタレン-イルスルホニル-3-オキソ-ビペラジン-2-イル]-酢酸(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルアミドである。

【0029】下記のものが式Iの好適な化合物である：[[[(S)-3-[4-(アミノ-イミノ-メチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-酢酸、[[[(S)-3-[[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ペンタノイルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-2-ピリミジン-2-イルスルファニルアセチルアミノ-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-ヒドロキシイミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(ナフタレン-2-イルスルホニルアミノ)-N1-[2-(ピラジン-2-イルカルボニルアミノ)-エチル]-スクシンアミド、およびN-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-2-[(S)-4-シクロプロピル-1-ナフタレン-2-イルスルホニル-3,6-ジオキソ-ビペラジン-2-イル]-アセトアミド。

【0030】下記の化合物も好適である：(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸、および3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸。

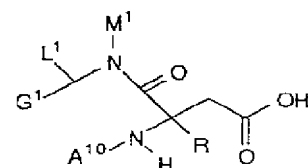
\*ホリン-4-イルアセチルアミノ-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸エチル、3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸、および3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸。

【0031】本発明に従う化合物は、それ自体は既知である方法で、

a) 場合により、基G<sup>1</sup>、M<sup>1</sup>およびA<sup>10</sup> (II中) およびQ (III中) に存在する官能基を中間的に保護しながら、式

【0032】

【化10】



II

【0033】の酸を式

H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>Q

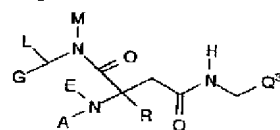
III

のアミンまたはその塩と反応させるか、或いは

b) 式

【0034】

【化11】

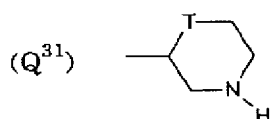


X

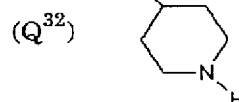
【0035】[式中、Q<sup>3</sup>は式

【0036】

【化12】



または



【0037】の基である」のアミンを、場合によりヒドロキシル化されていてもよいアミジン基-C(NR')NHR<sup>6</sup>を加える試薬と反応させるか、或いは

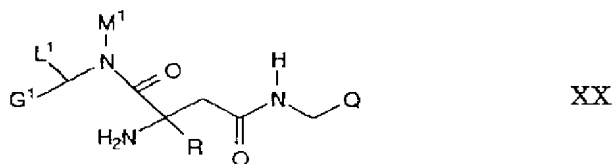
c) 式

【0038】

【化13】

25

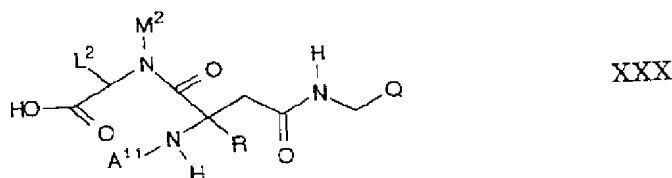
26



XX

【0039】のアミンを、基A<sup>10</sup>を加える試薬と反応させるか、或いは  
d) 式

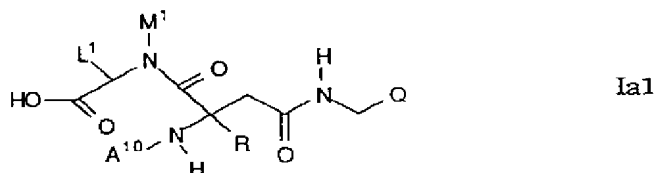
\*【0040】  
【化14】



XXX

【0041】または式  
【0042】

※【化15】



Ia1

【0043】のアミノ酸を環化して式Ibの化合物とするか、或いは

e) M<sup>2</sup>がカルボキシ低級-アルキルである式Ibのカルボン酸を製造するために、対応する低級-アルキルエステルを分解させ、そして

f) 希望により、得られた式Iの化合物中に存在する反応基を官能基変更し、そして

g) 希望により、式Iの化合物を生理学的に適合性がある塩に転化させるかまたは式Iの化合物を遊離酸もしくは塩基に転化させることにより、製造される。

【0044】簡便には、酸IIを例えばジメチルホルムアミド (DMF) または塩化メチレンの如き溶媒中で例えば4-エチルモルホリン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン (ヒュニッヒ塩基 (Huenig base)) または1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデセ-7-エン (DBU) の如き塩基の存在下で式IIIの化合物の塩、例えばトリフルオロ酢酸塩、亜硫酸水素塩、硝酸塩、塩酸塩またはヨウ化水素酸塩、並びにヘキサフルオロ燐酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ)ホスホニウム (BOP) と室温において反応させる。化合物IIおよびIII中に存在しておりそして中間的に保護される例えばCOOH、NH<sub>2</sub>およびOHの如き官能基は、低級-アルキルOCO基、ベンジルOCOもしくはアジド基またはベンジロキシ基の形で保護することができる。保護された例えばCOOCH<sub>3</sub>またはCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>の如きカルボキシ基からCOOHへの分解は、エタノール中で水酸化ナトリウムを用いて

行うことができる。ベンジルCONHまたはN<sub>3</sub>基から遊離アミノ基への転化はエタノール中の接触 (Pd/C) 水素化により行うことができる。

【0045】R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup> (基Q中) が水素である式Iの化合物の製造のための変法b) によると、対応する式Xの化合物を例えばDMFまたはメタノールの如き溶媒中で例えばトリエチルアミンの如き塩基の存在下で一般的には50℃までの温度においてホルムアミジンスルホン酸または硝酸3,5-ジメチル-1-ピラゾリル-ホルムアミジニウムと反応させることができる。

【0046】R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup> (基Q中) がOHである化合物Iの製造のためには、例えば塩化メチレンの如き溶媒中で化合物Xを冷却しながら例えばトリエチルアミンの如きアミンの存在下で臭化シアンとそして次にヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させる。

【0047】変法c) は、アミンXXを例えばDMFの如き溶媒中で例えばエチルモルホリンの如き塩基の存在下で式C1C(O)OR<sup>2</sup>またはC1C(O)R<sup>2</sup>の化合物、例えばクロロ蟻酸シクロヘキシルメチルと反応させることにより、行うことができる。例えばアセトニトリルの如き溶媒中でアミンXXを炭酸水素ナトリウムおよび活性化されたカルバミン酸エステル、例えばベンジルカルバミン酸2,5-ジオキソピロリジン-1-イルと反応させる時には、A<sup>10</sup>が基-C(O)NHR<sup>22</sup>である式Iaのウレタンが得られる。アミンIIを例えば塩化メチレンの如き溶媒中で例えばヒュニッヒ塩基およびBOPの如き塩基の存在下でカルボン酸、例えばピリミジン-2-

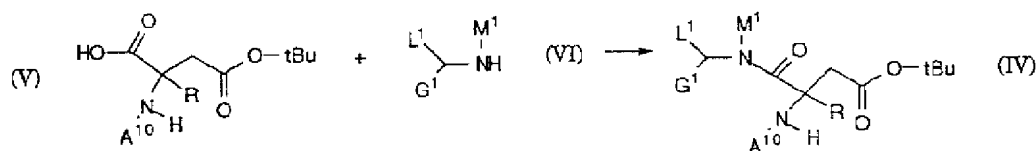
チオ酢酸、と反応させる時には、 $A^{10}$ が基 $-C(O)R^2$ を示し、ここで $R^2$ が低級-アルキレンを介して結合されている例えば $-(O$ もしくは $S)-($ アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキル)の如き基 $-C(O)R^2$ である式I aの化合物が得られる。

【0048】環化d)は例えばDMFの如き溶媒中で例えば4-エチルモルホリンおよびBOPの如き塩基の存在下で行うことができる。

【0049】低級-アルキルカルボン酸から $M^2$ がカルボキシ-低級-アルキルである対応する式I bのカルボン酸への分解e)は例えば水性エタノールの如き溶媒中で $C1^-$ 形のイオン交換体を使用して行うことができる。

【0050】下記のものが変法f)における官能基変更\*

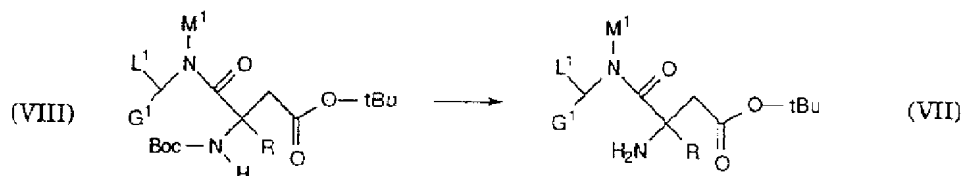
### 反応式 1



【0053】

※ ※ 【化17】

### 反応式 2



【0054】アミンXXは例えば、基 $A^{10}$ がベンジルカルボニル基であるI aの化合物中のZ基を分解させることにより、得られる。

【0055】化合物XXXはヨーロッパ特許出願公開468231に記載されている。それらは式I aの化合物

※として挙げられる：

1. 例えばTHF中での水性 $\text{LiOH}$ の如き塩基を用いる、エトキシカルボニルの如きエステル基の鹸化、
2. 例えば基G中に存在するZ-保護されたアミノ基中のZ基（ベンジルオキシカルボニル）の分解、
3. 2で得られた遊離アミノ基から、例えばそれぞれ式 $\text{G}-\text{COOH}$ のカルボン酸または $\text{C1SO}_2-\text{N}(\text{Het})$ を用いる、基 $\text{NHC(O)}-($ アリールもしくはヘテロアリール)または基 $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{Het})$ への転化。

【0051】以上で使用される出発物質はそれ自体は既知の方法で例えば下記の反応式に従い製造することができる：

【0052】

【化16】

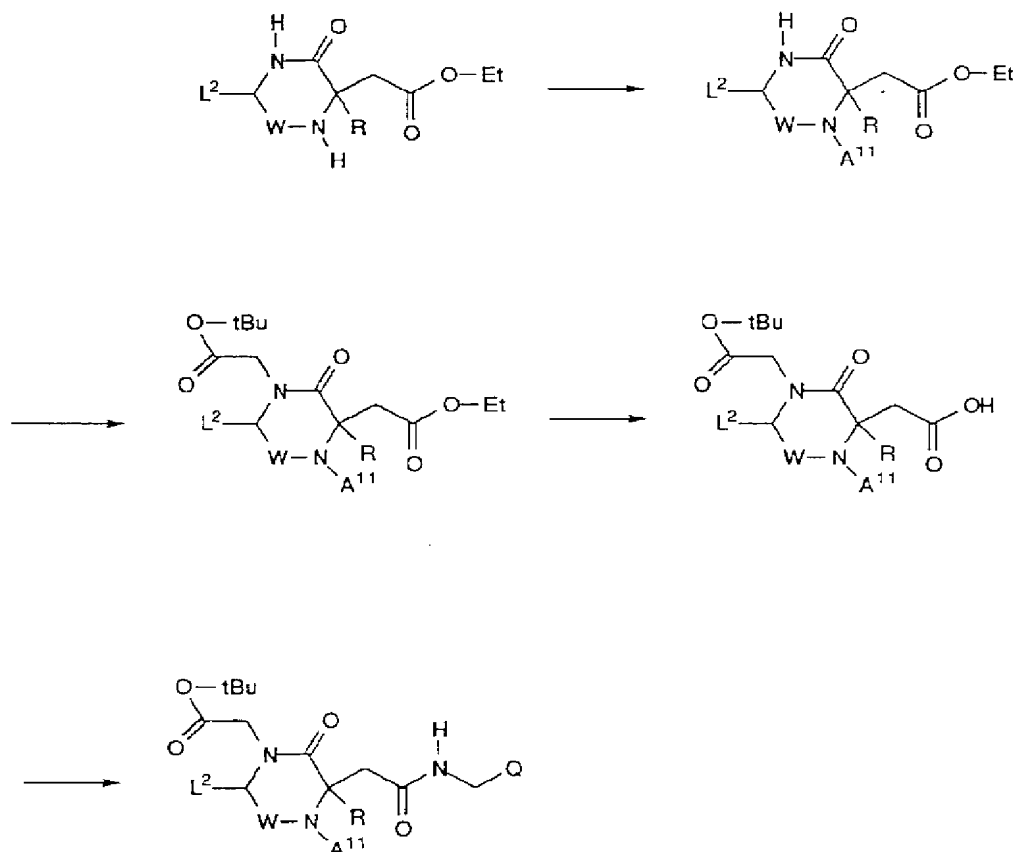
の如くして製造することができる。

【0056】変法e)中のエステル出発物質は下記の如くして製造することができる。

【0057】

【化18】

## 反応式 3



【0058】さらに、以下の実施例の多くにある種の出発物質および中間生成物の製造に関する詳細な情報が含まれている。

【0059】式 I の化合物、それらの溶媒和物およびそれらの塩類はトロンビン-誘発性血小板凝集だけでなく血漿中のフィブリノゲンのトロンビン-誘発性凝固も阻止する。該化合物は血小板-誘発性だけでなく血漿性血液凝固にも影響する。従ってそれらは特にヒアリントロンビンおよび血小板に富んだトロンビンの生成を妨害し、そして例えば血栓症、発作、心臓梗塞、炎症およびアテローム性動脈硬化症の如き疾病の抑制または予防において使用できる。さらに、これらの化合物は腫瘍細胞に対する影響を有しており、そして転移発生を防止する。従って、それらは抗腫瘍剤として使用することもできる。

【0060】できるだけ高い特異性を有する化合物を得て且つ同時に起こり得る副作用を避けるためには、上記の化合物によるトロンビンおよび他のセリンプロテアーゼ類の異なる抑制が望ましい。他の試験されたセリンプロテアーゼと共に、トリプシンの抑制対トロンビンの抑制比が化合物（以下の表における q）の特異性に関する一般的測定値として採用されており、その理由は最も非特異性セリンプロテアーゼとしてのトリプシンが最も多

く種類の抑制剤により容易に抑制できるからである。トロンビンおよびトリプシンの抑制が異なる基質の使用にもかかわらず同等にするには、基質および酵素濃度に無関係な抑制定数 K<sub>i</sub> が抑制の測定値として測定される。

【0061】特異的な色原体ペプチド基質を使用して上記のプロテアーゼの接触活性の抑制を測定することができる。上記のグアニジン類によるトロンビンおよびトリプシンのアミドリシス活性の抑制は下記の如くして測定された。

【0062】測定は室温において微量滴定板の上で行われた。このために、板のそれぞれのウェルの中で 150 μl の緩衝液（50 mM のトリス、100 mM の NaCl、0.1% のポリエチレングリコール、pH 7.8）を 50 μl の DMSO 中に溶解している抑制剤と混合し、緩衝液中で希釈し、そして 25 μl のヒトトロンビン（0.5 nM の最終的濃度）を加えた。10 分間培養した後に、色原体基質 S-2238（カビヴィトラムからの H-D-Phe-Pip-Arg-バラニトロアニリン、10 または 50 μm 最終的濃度）の添加により反応を開始させ、そして基質の加水分解を速度微量滴定板読み取り機により 5 分間にわたり分光写真計で測定した。抑制曲線のグラフ表示後に、K<sub>i</sub> 値をバイオケミカル・ジャーナル (Biochem. J.), 55, 1955, 170-



171に記載されている方法に従い測定した。トリプシンの抑制も同様にして行われたが、基質S-2251 (H-D-Val-Lys-パラニトロアニリン)を200および750  $\mu$ Mの最終的濃度で使用した。【0063】結果を下表に示す。【0064】

実施例の生成物	Ki( $\mu$ M)トロンビン	Ki( $\mu$ M)トリプシン	q
1	1.2	70	58
2a	0.017	29	1706
2b	0.61	56	92
2c	0.077	30	390
3	0.012	19	1583
4a	0.079	83	1051
4b	0.064	28	438
4c	0.3	100	333
5a	8.9	231	26
5b	0.03	150	5000
5c	0.054	29	537
5d	0.13	12	92
6a	0.45	140	311
6b	0.0035	65	18571
6c	0.33	92	279
6d	0.94	85	90
7	2	50	25
8	0.017	27	1588
9a	1.3	95	73
9b1	1.5	80	53
10	0.25	51	204
11	0.043	35	814
13a	2.7	70	26
13b	0.41	75	183
13c			
13d	4.7	23.5	5
13e	2.6	91	35
14a	0.019	64	3368

実施例の生成物	Ki( $\mu$ M)トロンビン	Ki( $\mu$ M)トリプシン	q
14b	0.036	25	694
14c	0.057	50	877
14d	0.25	83	332
14e	0.081	69	852
15	0.0018	13	7222
16	0.11	14	127
17	1.3	96	74
18	2.2	590	268
19	0.0069	3.1	449
20	0.00086	4.5	5233
21a	0.0023	8.9	3870
21b	0.0072	14	1944
21c	0.0061	15	2459
21d	0.0013	25	19231

22	0.0015	16.5	11000
23	0.0046	13	2826
24	0.0012	7.1	5917
25	0.0013	7.2	5538

式Iの化合物は低い毒性を有する。すなわち、表に列挙されている実施例の生成物はハツカネズミにおいて静脈投与時に123-500mg/kgのLD<sub>50</sub>を有する。

【0065】前記の如く、式Iの化合物、その溶媒和物または塩を含有する薬品、並びに1種もしくはそれ以上の該化合物、溶媒和物または塩および希望により他の治療上価値ある物質をガレン薬投与形にすることを含んでなる薬品の製造方法も本発明の目的である。

【0066】錠剤、コーティング錠剤、糖衣丸および硬質ゼラチンカプセルの製造のためには、活性物質を薬学的に不活性な無機または有機賦形薬と混合することができる。ラクトース、トウモロコシ澱粉またはそれらの誘導体、滑石、ステアリン酸またはその塩類を、錠剤、コーティング錠剤、糖衣丸および硬質ゼラチンカプセル用の賦形薬として使用することができる。軟質ゼラチンカプセル用に適している賦形薬は、例えば、植物性油、ワックス、脂肪、半固体および液体状のポリオール類であるが、活性物質の性質によっては軟質ゼラチンカプセルの場合には賦形薬は一般的に必要な。溶液およびシロップの製造用に適する賦形薬は、例えば、水、ポリオール類、サッカロース、転化糖およびグルコースであり、注射溶液用に適する賦形薬は、例えば、水、アルコール類、ポリオール類、グリセロールおよび植物性油であり、そして坐薬用に適する賦形薬は天然油または硬化された油、ワックス、脂肪、半液体または液体状のポリオール類である。薬学的調合物は防腐剤、溶解剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、浸透圧を変化させるための塩類、緩衝剤、コーティング剤または酸化防止剤を含有することもできる。

【0067】上記の疾病の抑制または予防のためには、活性物質の投与量は広範囲で変えることができ、そしてもちろんそれぞれの特定の場合において個々の条件に合致するものである。一般的には、経口的または非経口的な、例えば静脈内もしくは皮下、投与の場合には成人に対しては1日当たり約0.1~20mg/kgの、好適には約0.5~4mg/kgの投与量の投与が適切であるが、指示により上記の上限を越えることもまたは減少させることもできる。

【0068】

【実施例】

#### 実施例1

1.A) 3.6gの(S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-シクロプロピル-N-エトキシカルボニルメチル-スクシンアミド酸ターシャリーブチルを36mlの塩化メチレン中に溶解させ、0℃において40mlの酢酸エチル中4M塩酸で処理し、そして5時間攪

拌した。溶液を蒸発させ、そして無色残渣を36mlのDMF中に溶解させ、5.1mlの4-エチルモルホリン、3.55gのヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム(BOP)および2.02gの(S)-1-アミノ-3-(アミノメチル)ピペリジン二塩酸塩(ヨーロッパ特許出願公開468231:実施例60Ac)で処理し、そして室温において一夜攪拌した。反応混合物を蒸発させ、そして残渣をRP-18上で水-アセトニトリル勾配を用いてクロマトグラフィーにかけた。生成物留分を蒸発させ、そしてイオン交換体(C1-形)上で水-エタノールを用いて濾過した。2.9gの[[S]-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩、MS(イオンズプレー):531.4(M+H)<sup>+</sup>が蒸発後に単離された。

【0069】1.B) 出発物質の製造

5.0gのN-(ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、0.3gの4-ジメチルアミノピリジンおよび3.7gのN-シクロプロピルグリシンエチルエステルを連続的に80gの塩化メチレン中の8.0gのN-Z-L-アスパルチン酸β-ターシャリーブチルエステルに加え、そして混合物を室温において17時間攪拌した。次に、反応混合物を氷冷5%硫酸水素カリウム-10%硫酸カリウム溶液中に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥し、蒸発させ、そして残渣をシリカゲル上でヘキサノ-酢酸エチル(3:1)を用いてクロマトグラフィーにかけた。8.4gの無色の油状の(S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-シクロプロピル-N-エトキシカルボニルメチル-スクシンアミド酸ターシャリーブチル、MS(FAB):449.2(M<sup>+</sup>)が得られた。

【0070】実施例2

2.A) 実施例1と同様にして下記の化合物が製造された:

a) 3-[[S]-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸エチル塩酸塩、MS(イオンズプレー):545.4(M+H)<sup>+</sup>、  
b) [[S]-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩、MS(イオンズブ

レー) : 547.5 (M+H)<sup>+</sup>、  
 c) 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-プロピオン酸エチル塩酸塩、MS (イオンズプレー) : 561.4 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0071】2.B) 出発物質の製造

実施例1.B)と同様にしたがN-シクロプロピルグリシンエチルエステルの代わりにそれぞれN-シクロプロピル-β-アラニンエチルエステル、N-ブチルグリシンエチルエステルおよびN-ブチル-β-アラニンエチルエステルを使用して、下記の間生成物を製造した：

a) (S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-シクロプロピル-N-(2-エトキシカルボニル-エチル)-スクシンアミド酸ターシャリー-ブチル、MS

(FAB) : 463.3 (M+H)<sup>+</sup>、

b) (S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-ブチル-N-エトキシカルボニルメチル-スクシンアミド酸ターシャリー-ブチル、MS (イオンズプレー) : 465.4 (M+H)<sup>+</sup>、

c) (S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-ブチル-N-(2-エトキシカルボニルエチル)-スクシンアミド酸ターシャリー-ブチル、MS (FAB) : 479.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0072】実施例3

1.5gの[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩(実施例1)を15mlのTHF中に溶解させ、7.9mlの1N水酸化リチウム溶液で処理し、そして室温において90分間撹拌した。次に、溶液を7.9mlの1N塩酸で処理し、そして蒸発させた。残渣をRP-18上で水-アセトニトリル勾配を用いてクロマトグラフィーにかけた。0.63gの無色の[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、MS (イオンズプレー) : 503.5 (M+H)<sup>+</sup>が得られた。

#### 【0073】実施例4

実施例3と同様にしたが、実施例2のエステル生成物から出発して、下記の酸類が得られた：

a) 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸、MS (イオンズプレー) : 517.4 (M+H)<sup>+</sup>、

b) [[[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-

ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-酢酸、MS (イオンズプレー) : 519.4 (M+H)<sup>+</sup>、

c) 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-プロピオン酸、MS (イオンズプレー) : 533.5 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0074】実施例5

実施例1と同様にしたが、(S)-1-アミジノ-3-(アミノメチル)ピペリジン二塩酸塩の代わりにラセミー2-アミノメチル-4-モルホリン-カルボキシアミジン二塩酸塩を使用して、下記の化合物を製造した：

a) (S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-シクロプロピル-N-エトキシカルボニルメチル-スクシンアミド酸ターシャリー-ブチルから、[[[(S)-3-[4-(アミノイミノメチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩(1:1)、MS (イオンズプレー) : 533.4 (M+H)<sup>+</sup>、

b) (S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-ブチル-N-エトキシカルボニルメチル-スクシンアミド酸ターシャリー-ブチルから、[[[(S)-3-[4-(アミノイミノメチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩(1:1)、MS (イオンズプレー) : 549.4 (M+H)<sup>+</sup>、

c) (S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-シクロプロピル-N-(2-エトキシカルボニル-エチル)-スクシンアミド酸ターシャリー-ブチルから、3-[[[(S)-3-[4-(アミノイミノメチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸エチル塩酸塩(1:1)、MS (イオンズプレー) : 547.5 (M+H)<sup>+</sup>、

d) (S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-ブチル-N-(2-エトキシカルボニル-エチル)-スクシンアミド酸ターシャリー-ブチルから、3-[[[(S)-3-[4-(アミノイミノメチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-プロピオン酸エチル塩酸塩(1:1)、MS (イオンズプレー) : 563.5 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0075】実施例6

実施例3と同様にしたが、実施例5のエステル類から出発して、下記の酸類が得られた：

a) [[[(S)-3-[4-(アミノイミノメチル)-モ

ルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸(1:1)、MS(イオンズプレー):505.0(M+H)<sup>+</sup>、

b) [[(S)-3-[4-(アミノ-イミノ-メチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-酢酸(1:1)、MS(イオンズプレー):521.1(M+H)<sup>+</sup>、

c) 3-[[[(S)-3-[4-(アミノ-イミノ-メチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸(1:1)、MS(イオンズプレー):519.4(M+H)<sup>+</sup>、

d) 3-[[[(S)-3-[4-(アミノ-イミノ-メチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-プロピオン酸(1:1)、MS(イオンズプレー):535.4(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0076】実施例7

7.A) 4.4gの実施例1.A)の生成物を44mlのエタノール中に溶解させ、7.7mlの1N塩酸および0.44gのPd/Cで処理し、そして室温において1時間にわたり水素化した。溶液の濾過および蒸発後に、3.4gの無色の[[[(S)-2-アミノ-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル二塩酸塩、MS(イオンズプレー):397.4(M+H)<sup>+</sup>が得られた。

【0077】7.B) 実施例7.A)と同様にしたが、実施例2.A)の生成物から出発して、下記のアミン類が得られた:

7.B) a) 3-[[[(S)-2-アミノ-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸エチル二塩酸塩、

7.B) b) 3-[[[(S)-2-アミノ-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-酢酸エチル二塩酸塩、

7.B) c) 3-[[[(S)-2-アミノ-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-プロピオン酸エチル二塩酸塩、MS(イオンズプレー):427.4(M+H)<sup>+</sup>。

【0078】7.C) 実施例7.A)と同様にしたが、それぞれ実施例2および4.c)の生成物から出発して、下記のアミン類が得られた:

7.C) a) [[[(S)-2-アミノ-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチ

ルカルバモイル]-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸二塩酸塩、MS(イオンズプレー):369.4(M+H)<sup>+</sup>、

7.C) b) 3-[[[(S)-2-アミノ-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-プロピオン酸二塩酸塩、MS(イオンズプレー):399.4(M+H)<sup>+</sup>、

7.C) c) 3-[[[(S)-2-アミノ-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-プロピオン酸二塩酸塩、MS(イオンズプレー):399.4(M+H)<sup>+</sup>。

【0079】7.D) 2.4mlの4-エチルモルホリンおよび0.73gのクロロ蟻酸シクロヘキシルメチルを1.7gの実施例7.A)のアミン生成物の18mlのDMF中溶液に加え、そして室温において一夜攪拌した。反応混合物を蒸発させ、1N塩酸で処理し、そして再び蒸発させ、そして残渣をRP-18上でアセトニトリル-水勾配を用いてクロマトグラフィーにかけた。

1.6gの[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-シクロヘキシルメトキシカルボニル-アミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩、MS(イオンズプレー):537.6(M+H)<sup>+</sup>が生成物留分の蒸発後に得られた。

#### 【0080】実施例8

実施例3と同様にしたが、実施例7.D)のエステルから出発して、下記の酸が得られた: [[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、MS(イオンズプレー):509.5(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0081】実施例9

9.A) 生成物の製造:

9.A) a) 1.7gの実施例7.A)のアミン生成物を17mlのアセトニトリルおよび17mlの水の中に溶解させた。0.6gの炭酸水素ナトリウムおよび1.35gのベンジルカルバミン酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルをそれに連続的に加え、そして混合物を室温において17時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、そして残渣をRP-18カラム上でアセトニトリル-水勾配を用いて精製した。0.6gの無色の[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-ベンジル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩、MS(イオンズプレー):530.5(M+H)<sup>+</sup>が単離された。

【0082】9.A) b) 同様な方法で、対応する活

性化されたカルバミン酸エステルを使用して、下記の化合物を製造した：

9.A) b) 1) [[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フラン-2-イルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩、MS (イオンズプレー) : 520.5 (M+H)<sup>+</sup>、

9.A) b) 2) [[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-ブチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩、MS (イオンズプレー) : 496.6 (M+H)<sup>+</sup>、

9.B) 出発物質の製造：

9.B) a) 18.4 gの炭酸N,N'-ジスクシンイミジルを小部分ずつ5℃において5分間以内に6.4 gのベンジルアミンの150 mlのアセトニトリル中溶液に加えた。反応混合物を室温において攪拌し、そして次に蒸発させた。残渣を酢酸エチル中に加え、そして水で洗浄した。有機相を乾燥し、濃縮し、そして残渣を塩化メチレン-ヘキサンから再結晶化させた。11.3 gの無色のベンジルカルバミン酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル、MS (FAB) : 133 (M-HO-Succ) が単離された。

【0083】9.B) b) 同様な方法で、ベンジルアミンの代わりに対応するアミン類を使用して、下記の活性化されたカルバミン酸エステル類を製造した：

9.B) b) 1) フラン-2-イルメチル-カルバミン酸2,5-ジオキソ-テトラヒドロピロール-1-イル、MS (FAB) : 123 (M-HO-Succ)、

9.B) b) 2) ピリジン-3-イルメチル-カルバミン酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル、MS (FAB) : 151 (M-Succ)、

9.B) b) 3) ブチルカルバミン酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル、MS (FAB) : 214 (M)。

【0084】実施例10

実施例9と同様にしたが、7.B) c) 節からのアミンから出発しそして9.B) 1節の活性化されたエステルを使用して、下記のエステルを製造した。

【0085】3-[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フラン-2-イルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-プロピオン酸エチル塩酸塩 (1:1)、MS (イオンズプレー) : 550.4 (M+H)<sup>+</sup>。

【0086】実施例11

2.5 gの実施例7.C) a) の生成物を25 mlのアセトニトリルおよび25 mlの水の中に溶解させた。1.0 gの炭酸水素ナトリウムおよび2.3 gのベンジルカ

ルバミン酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルをそれに連続して加え、そして混合物を室温において5時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、そして残渣をRP-18カラム上でアセトニトリル-水勾配を用いて精製した。0.8 gの無色の[[ (S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-ベンジル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、MS (イオンズプレー) : 502.4 (M+H)<sup>+</sup>が単離された。

【0087】実施例12

実施例3と同様にしたが、実施例9.A) b) 1)、9.A) b) 2) および10からのエステル類から出発して、下記の酸類を製造した：

a) [[(S)-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フラン-2-イルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、MS (イオンズプレー) : 492.5 (M+H)<sup>+</sup>、

b) [[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-n-ブチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、MS (イオンズプレー) : 468.4 (M+H)<sup>+</sup>、

c) [[(S)-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フラン-2-イルメチル)-ウレイド)-プロピオニル]-n-ブチル-アミノ]-プロピオン酸、MS (イオンズプレー) : 522.4 (M+H)<sup>+</sup>。

【0088】実施例13

A) 実施例1と同様にして下記の化合物を製造した：

a) [[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ペンタノイルアミノ]-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩、MS (イオンズプレー) : 481.5 (M+H)<sup>+</sup>、

b) [[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ヘキサノイルアミノ]-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩、MS (イオンズプレー) : 495.6 (M+H)<sup>+</sup>、

c) [[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(4-クロロ-ピリジン-2-イルカルボニルアミノ)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩、MS (イオンズプレー) : 536.5 (M+H)<sup>+</sup>、

d) [[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルアミノ]-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩、MS (イオンズプレー) :

501.6 (M+H)<sup>+</sup>、

e) [[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩、MS (イオンズプレー) : 515.5 (M+H)<sup>+</sup>。

【0089】B) 出発物質の製造:

a) 16.6 gの(S)-2-(2-ターシャリーブトキシホルムアミド)-N-シクロプロピル-N-[(エトキシカルボニル)メチル]スクシニアミド酸 $\alpha$ -ブチル (実施例1Bの生成物と同様にして製造された) の170 mlのジオキサン中溶液を19.0 gのp-トルエンスルホン酸一水塩で処理し、そして室温において30分間攪拌した。次に、溶液を冷却しながら17.8 mlのピリジンで処理し、そして引き続き9.6 mlの塩化バレロイルで処理し、そして室温において一夜攪拌した。処理するために、反応混合物を氷冷5%硫酸水素カリウム-10%硫酸カリウム溶液の中に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を希塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。シリカゲル上でのヘキサ-酢酸エチル(2:1)を用いるクロマトグラフィー後に、4.8 gの無色の(S)-N-シクロプロピル-N-エトキシカルボニルメチル-3-ペンタノイル-アミノ-スクシニアミド酸ターシャリーブチル、MS (イオンズプレー) : 399.4 (M+H)<sup>+</sup>が単離された。

【0090】b) 同様にして塩化バレロイルの代わりに対応する酸塩化物を使用して下記の $\alpha$ -ブチルエステル類を製造した:

b) 1) (S)-N-シクロプロピル-N-エトキシカルボニルメチル-3-ヘキサノイルアミノ-スクシニアミド酸ターシャリーブチル、MS (FAB) : 413 (M+H)<sup>+</sup>、

b) 2) [[(S)-3-ターシャリーブトキシカルボニル-2-(4-クロロ-ピリジン-2-イルカルボニルアミノ)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル、MS (FAB) : 213 (M+H)<sup>+</sup>、

b) 3) (S)-3-ベンゾイルアミノ-N-シクロプロピル-N-エトキシカルボニルメチル-スクシニアミド酸ターシャリーブチル、MS (FAB) : 419 (M+H)<sup>+</sup>、

b) 4) (S)-2-ベンジルカルボニルアミノ-N-シクロプロピル-N-エトキシカルボニルメチル-スクシニアミド酸ターシャリーブチル、MS (イオンズプレー) : 433.1 (M+H)<sup>+</sup>。

【0091】実施例14

実施例3と同様にしたが、実施例13A)のエステル類から出発して、下記の酸類を得た:

a) [[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-

ペンタノイルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、MS (イオンズプレー) : 453.4 (M+H)<sup>+</sup>、

b) [[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ヘキサノイルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、MS (イオンズプレー) : 467.4 (M+H)<sup>+</sup>、

c) [[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(4-クロロ-ピリジン-2-イルカルボニルアミノ)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、MS (イオンズプレー) : 508.5 (M+H)<sup>+</sup>、

d) [[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンゾイルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、MS (イオンズプレー) : 473.6 (M+H)<sup>+</sup>、

e) [[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルカルボニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、MS (イオンズプレー) : 487.4 (M+H)<sup>+</sup>。

【0092】実施例15

N-[N4-[(S)-1-アミノ-3-ピペリジニル]メチル]-N2-(ナフタレン-2-イルスルホニル)-L-アスパラギニル]-N-シクロプロピルグリシン-(N-Boc-L-アスパルチン酸- $\beta$ - $\alpha$ -ブチルエステルおよびN-シクロプロピルグリシンエチルエステルから(S)-3-(1- $\alpha$ -ブトキシホルムアミド)-N-シクロプロピル-N-[(エチルオキシカルボニル)メチル]スクシニアミド酸 $\alpha$ -ブチルを介しそして(S)-N-シクロプロピル-N-[(エチルオキシカルボニル)メチル]-3-(ナフタレン-2-イルスルホンアミド)スクシニアミド酸 $\alpha$ -ブチルを介して製造された)-の30 mlのDMF中溶液を1.7 mlの4-エチルモルホリンおよび1.2 gのBOPで処理し、そして室温において一夜攪拌した。次に、反応混合物を蒸発させ、1N塩酸で処理し、そして再び蒸発させた。残渣をRP-18上でアセトニトリル-水勾配を用いてクロマトグラフィーにかけた。生成物を含有する留分を濃縮し、そして0.7 gのN-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-2-[(S)-4-シクロプロピル-ナフタレン-2-イルスルホニル-3,6-ジオキソ-ピペラジン-2-イル]-アセトアミド塩酸塩、MS (イオンズプレー) : 541.5 (M+H)<sup>+</sup>が単離された。

【0093】実施例16

実施例15と同様に、(S)-N4-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ピペリジン-3-イルメチル]

—N1—カルボキシメチル—N1—シクロペンチル—2—(ナフタレン—2—イルスルホニルアミノ)—スクシニアミド—(N—Boc—L—アスパルチン酸—β—t—ブチルエステルおよびN—シクロペンチルグリシンエチルエステルから(S)—3(1—t—ブトキシホルムアミド)—N—シクロペンチル—N—[(エチルオキシカルボニル)メチル]スクシニアミド酸t—ブチルを介しそして(S)—N—シクロプロピル—N—[(エトキシカルボニル)メチル]—3—(ナフタレン—2—イルスルホンアミド)スクシニアミド酸t—ブチルを介して製造された) 10 —から、N—[(S)—1—(アミノ—イミノ—メチル)—ビペリジン—3—イルメチル]—2[(S)—4—シクロペンチル—ナフタレン—2—イルスルホニル—3,6—ジオキソ—ビペラジン—2—イル]—アセトアミド塩酸塩、MS(イオンズプレー):569.4(M+H)<sup>+</sup>が得られた。

#### 【0094】実施例17

A) 生成物の製造: 0.8gの(RS)—(4—ターシャリー—ブトキシカルボニルメチル—1—ブチルスルホニル—3—オキソ—ビペラジン—2—イル)—酢酸を15 20 mlのDMF中に溶解させ、1.3mlの4—エチルモルホリン、0.92gのBOPおよび0.72gの(S)—1—アミジノ—3—(アミノメチル)—ビペリジン二塩酸塩で連続的に処理した。反応混合物を室温において一夜攪拌し、次に蒸発させ、そして残渣をRP—18上で水—アセトニトリル勾配を用いてクロマトグラフィーにかけた。生成物留分を蒸発させ、そしてイオン交換体(C1<sup>+</sup>形)上で水—エタノールを用いて濾過した。無色の[3—[(S)—1—(アミノ—イミノ—メチル)—ビペリジン—3—イルメチルカルバモイルメチル]—4—ブチルスルホニル—2—オキソ—ビペラジン—1—イル]酢酸(1:1)、MS(イオンズプレー):475.6(M+H)<sup>+</sup>が蒸発後に単離された。

#### 【0095】B) 出発物質の製造:

a) 15.0gの2—ビペラジン—3—オン酢酸エチルを150mlのピリジン中に溶解させ、そして室温において12.5ml1—ブタンスルホクロライドで処理した。反応混合物を室温において一夜攪拌し、そして次に蒸発させた。シリカゲル上での酢酸エチル—ヘキサンを用いる残渣のクロマトグラフィー後に、23.1gの 40 無色の(RS)—(1—ブチルスルホニル—3—オキソ—ビペラジン—2—イル)—酢酸エチル、MS(FA B):261(M—OEt)が得られた。

【0096】b) 520mgの水素化ナトリウム分散液(60%)および1.9mlのプロモ酢酸ターシャリー—ブチルの30mlのDMF中溶液を連続的に—15℃において2.0gのa)で得られた物質の20mlのDMF中溶液に加えた。反応混合物を室温において攪拌し、次に水で処理し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残渣を 50

シリカゲル上で酢酸エチル—ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにかけ、そして1.8gの無色の(RS)—3—エトキシカルボニル—2—オキソ—4—ブチルスルホニル—ビペラジン—1—イル酢酸ターシャリー—ブチル、MS(FA B):375(M—OEt)を単離した。

【0097】c) 1.7gのb)で得られた物質を17mlのTHF中に溶解させ、12mlの1N水酸化リチウム溶液で処理し、そして室温において2時間攪拌した。次に、10mlの酢酸を加え、そして反応混合物を蒸発させた。残渣を酢酸エチル中に加え、氷冷5%硫酸水素カリウム—10%硫酸カリウム溶液で洗浄し、そして水で洗浄した。有機相を乾燥し、そして蒸発させた。0.8gの(RS)—(4—ターシャリー—ブトキシカルボニルメチル—1—ブチルスルホニル—3—オキソ—ビペラジン—2—イル)—酢酸、MS(イオンズプレー):391.3(M—H)<sup>+</sup>が得られた。

#### 【0098】実施例18

1.3gの[[[(S)—3—[(S)—1—(アミノ—イミノ—メチル)—ビペリジン—3—イルメチルカルバモイル]—2—ベンジルオキシカルボニル—アミノプロピオニル]—ブチル—アミノ]—酢酸エチル塩酸塩(実施例2.A) 20 b)の溶液を13mlのエタノールおよび13mlの1N塩酸の中に溶解させ、0.13gのPd/Cで処理し、そして室温において90分間にわたり水素化した。反応混合物の濾過後に、濾液の蒸発およびRP—18上でのアセトニトリル—水勾配を用いる残渣のクロマトグラフィーで、0.4gのN—[(S)—1—(アミノ—イミノ—メチル)—ビペリジン—3—イルメチル]—2— 30 [(S)—2,6—ジオキソ—4—ブチル—ビペラジン—2—イル]—アセトアミド塩酸塩、MS(イオンズプレー):367.4(M+H)<sup>+</sup>が得られた。

#### 【0099】実施例19

4.1gのシクロプロピル—2—(ピラジン—2—イルカルボニルアミノ)エチルアミン塩酸塩(1:2)、4.9 8gのZ—Asp(OtBu)—OHおよび7.37gのBOPを100mlの塩化メチレン中に溶解させ、そして10.06mlのヒュニッヒ塩基で攪拌しながら処理した。室温における2時間の攪拌後に、混合物をエーテル中に加え、そして水で洗浄した。酢酸エチル相の蒸発 40 および残渣のシリカゲル上でのクロマトグラフィー後に、7.06gの(S)—2—ベンジルオキシカルボニルアミノ—N1—シクロプロピル—N1—(2—ピラジン—2—イルカルボニルアミノ—エチル)—スクシニアミド酸ターシャリー—ブチル、MS(ISP):512(M+H)が得られた。

【0100】7.06gのうちの5.92gの(S)—2—ベンジルオキシカルボニルアミノ—N1—シクロプロピル—N1—(2—ピラジン—2—イルカルボニルアミノ—エチル)—スクシニアミド酸ターシャリー—ブチルを

100 ml の塩酸（酢酸エチル中）の中に溶解させ、そして反応混合物を室温において攪拌した。酢酸エチルの蒸発後に、残渣を70 ml の塩化メチレン中に溶解させ、そして3.96 ml のヒュニッヒ塩基および2.52 g の二炭酸ジ-ターシャリーブチルをそれに加え、そして混合物を室温において攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を70 ml の塩化メチレン中に溶解させ、そして2.75 g の(S)-1-アミノ-3-(アミノメチル)ピペリジン二塩酸塩、10.27 ml のヒュニッヒ塩基および5.31 g のBOPをそれに連続して攪拌しながら加え、そして混合物を室温において攪拌した。蒸発残渣をシリカゲル上で酢酸エチル/アセトン/水/氷酢酸6:2:1:1を用いてクロマトグラフィーにかけた。3.17 g の純粋な(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-2-ターシャリーブトキシカルボニル-アミノ-N1-シクロプロピル-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ)-スクシンアミド酢酸塩(1:2)、MS (ISP): 560.5 (M+H) が得られた。

【0101】出発物質の製造: 5 g の2-シクロプロピルアミノ-エチルカルバミン酸ベンジル塩酸塩(1:1) (Z-グリシンおよびシクロプロピルアミンからベンジルオキシカルボニルアミノ-酢酸シクロプロピルアミドを介して製造できる) を4.36 g の二炭酸ジ-ターシャリーブチル、3.08 ml のトリエチルアミンおよび100 mg のジメチルアミノピリジンで室温において攪拌しながら処理した。室温における20時間の攪拌後に、混合物をエーテル中に加え、そしてエーテル相を1 N塩酸および水で洗浄した。エーテル相を濃縮した。得られた油を100 ml のメタノール中に溶解させ、そして200 mg のPd/C (10%) で処理し、そして濃縮した。触媒の濾過後に、メタノール溶液を濃縮した。残渣の100 ml の塩化メチレン中溶液を2.34 g のピラジンカルボン酸、9.5 ml のヒュニッヒ塩基および8.44 g のBOPで処理した。室温において攪拌した後に、混合物をエーテル中に加え、そしてエーテル相を水で洗浄した。残渣をシリカゲル上で酢酸エチル-ヘキサン1:1を用いてクロマトグラフィーにかけた。得られた油を40 ml のエーテル中に溶解させ、そして30 ml の5 N塩酸（ジオキサン中）で処理した。攪拌後に、エーテルを加え、そして分離した結晶を濾別した。4.1 g の白色の結晶性のシクロプロピル-2-(ピラジン-2-イルカルボニルアミノ)エチルアミン塩酸塩(1:2)、MS (EI): 207 (M+H) が得られた。

#### 【0102】実施例20

300 mg の(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-2-ターシャリーブトキシカルボニルアミノ-N1-シクロプロピル-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミ

ノ)-スクシンアミド酢酸塩(1:2)を2 ml のジオキサン中に溶解させ、そしてこの溶液を5.4 ml の4 N塩酸（ジオキサン中）で処理した。混合物を2時間攪拌し、そしてジオキサンを次に蒸発させた。残渣を12 ml の塩化メチレン中に入れ、そして攪拌しながら76 mg のピリミジン-2-チオ酢酸、0.46 ml のヒュニッヒ塩基および206 mg のBOPで処理した。混合物を室温で攪拌し、そして次に濃縮した。残渣をシリカゲル上で酢酸エチル-アセトン-水-氷酢酸4:2:

1:1を用いてクロマトグラフィーにかけた。167 mg の(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-2-ピリミジン-2-イルスルファニルアセチルアミノ-スクシンアミド酢酸塩(1:2)、MS (ISP): 612.5 (M+H) が得られた。

#### 【0103】実施例21

実施例20と同様にしてピリミジンチオ酢酸の代わりに対応するカルボン酸類を使用して、下記の化合物を製造した:

- (S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(3-インドール-3-イル-プロピオニルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド酢酸塩(1:2)、MS (ISP): 631.5 (M+H)、
- (S)-4-[(S)-2-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルボニル]-1-[シクロプロピル-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-カルバモイル]-エチルカルバモイル]-4-ヒドロキシ-酪酸メチル酢酸塩(1:2)、MS (ISP): 631.5 (M+H)、
- (S)-2-[(S)-2-アセチルアミノ-3-インドール-3-イルプロピオニルアミノ]-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド酢酸塩(1:2)、MS (ISP): 688.6 (M+H)、
- (S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-フェノキシアセチルアミノ-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド酢酸塩(1:2)、MS (ISP): 594.5 (M+H)。

#### 【0104】実施例22

354 mg の(S)-3-[(S)-3-[シクロプロピル-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-カルバモイル]-3-(ナフタレン-2-イルスルホニルアミノ)-プロピオニルアミノメチル]-ピペリジン-1



ーカルボン酸ターシャリーブチルー(2-シクロプロピルアミノ-エチルカルバミン酸ベンジル塩酸塩から(S)-3-[(S)-3-[(2-アミノ-エチル)-シクロプロピル-カルバモイル]-3-(ナフタレン-2-イルスルホニアミノ)-プロピオニルアミノメチル]-ピペリジン-1-カルボン酸ターシャリーブチル塩酸塩を介して製造された)ーを30mlの塩化メチレン中に溶解させ、そしてこの溶液を5mlの5N塩酸(ジオキサン中)で処理した。1時間攪拌した後に、この溶液を濃縮し、そして残渣を水とそして次に酢酸エチルと共沸させた。残渣を3mlの塩化メチレン中で攪拌し、そして水で冷却しながら53mgの臭化シアンをそれに加え、そして引き続き14mlの塩化メチレン中の0.14mlのトリエチルアミンをそれに滴々添加した。室温における攪拌後に、70mgのヒドロキシルアミン塩酸塩およびさらに0.14mlのトリエチルアミンを加えた。混合物を20時間にわたり攪拌し、次に濃縮し、そしてシリカゲル上で酢酸エチル/アセトン、水/氷酢酸6:2:1:1を用いてカラムクロマトグラフィーにかけた。60mgの(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-ヒドロキシアミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(ナフタレン-2-イルスルホニルアミノ)-N1-[2-(ピラジン-2-イルカルボニルアミノ)-エチル]-スクシニアミド酢酸塩(1:1)、MS(ISP):666.3(M+H)が得られた。

#### 【0105】実施例23

1.0gの(S)-N1-[3-(ベンジルオキシ-カルボニルアミノ)-エチル]-N1-シクロプロピル-2-(モルホリノ-スルホニル)-アミノ-スクシニアミド酸ベンジルを10mlのTHF中に溶解させ、そして3.4mlの1N LiOH溶液を加えた。1時間攪拌した後に、溶液を3.4mlの1N塩酸で処理した。溶液を連続的に酢酸エチル中に加え、そして水で洗浄した。酢酸エチルの蒸発後に、997mgの遊離酸が得られ、それを10mlの塩化メチレン中に溶解させ、次に1mlのN-エチルモルホリン、360mgの(S)-1-アミノ-3-(アミノメチル)ピペリジン二塩酸塩および715mgのBOPで処理した。混合物を室温において攪拌しそして次に濃縮した。残渣をシリカゲル上で酢酸エチル/アセトン/水/氷酢酸6:2:1:1を用いてクロマトグラフィーにかけ、そして740mgの2-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-エチルカルバミン酸ベンジル、MS(ISP):637.5(M+H)を得た。

【0106】出発物質の製造: 5.0gの2-シクロプロピルアミノ-エチルカルバミン酸ベンジル塩酸塩(1:1)、5.97gのBOC-Asp(OBzl)-

OHおよび7.16gのヒュニッヒ塩基を120mlの塩化メチレン中に入れ、そしてこの溶液を8.57gのBOPで処理した。室温で2時間攪拌した後に、溶液をエーテル中に加え、そしてエーテル相を1N塩酸、水、炭酸水素塩溶液および再び水で洗浄した。蒸発残渣をシリカゲル上で酢酸エチル/ヘキサン1:2を用いてクロマトグラフィーにかけた。クロマトグラフィーから得られた9.6gの中間生成物のうちの1.76gを19mlのTHF中に溶解させそしてこの溶液を6mlの4N塩酸(ジオキサン中)で処理した。室温において攪拌した後に、混合物を蒸発させた。2.29gの得られた油のうちの1.54gを18mlの塩化メチレン中に溶解させ、そして1.2gのモルホリンN-スルホクロライドおよび2.2mlのヒュニッヒ塩基をそれに加えた。混合物を20時間攪拌し、酢酸エチル中に加え、そして1N塩酸および水で洗浄した。乾燥および蒸発後に、残渣をシリカゲル上で酢酸エチル/ヘキサン1:1を用いてカラムクロマトグラフィーにかけた。920mgの(S)-N1-[3-(ベンジルオキシ-カルボニルアミノ)-エチル]-N1-シクロプロピル-2-(モルホリノ-スルホニル)-アミノ-スクシニアミド酸ベンジル、MS(FAB):589.1(M+H)が得られた。

#### 【0107】実施例24

325mgの2-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-モルホリン-4-イルスルホニル-アミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-エチルカルバミン酸ベンジルを10mlのメタノール中に溶解させた。35mgのPd/C(10%)の添加後に、混合物を室温において水素化し、そして次に触媒を濾別した。蒸発後に、残渣を4mlの塩化メチレン中に溶解させ、そして48mgのピラジンカルボン酸、0.24mlのN-エチルモルホリンおよび178mgのBOPをそれに攪拌しながら加えた。室温で攪拌した後に、混合物を濃縮しそして残渣をシリカゲル上で酢酸エチル/アセトン/水/氷酢酸6:2:1:1を用いてクロマトグラフィーにかけた。181mgの(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニル-アミノ-エチル)-スクシニアミド酢酸塩(1:1)、MS(ISP):609.5(M+H)が得られた。

#### 【0108】実施例25

実施例24で使用されピラジンカルボン酸の代わりに2,3-ジヒドロ-3-オキソピリダジン-6-カルボン酸を使用する時には、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-N1-[2-(6-オキソ-1,6-ジヒ

ドローピリダジン-3-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド酢酸塩(1:1)、MS(ISP):625.4(M+H)が得られた。

#### 【0109】実施例26

実施例24で使用されたピラジンカルボン酸の代わりに下記の酸類:

- a) 6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジンカルボン酸、
- b) 3-アミノ-ピラジン-2-カルボン酸、
- c) メトキシ-酢酸、
- d) モルホリノ-酢酸、
- e) 4-メチル-ピペラジン-1-酢酸、
- f) 3-メトキシ-プロピオン酸、
- g) 1-イミダゾリル-酢酸、または
- h) 2-ヒドロキシアミノ-グルタル酸

を使用した時には、下記の生成物が得られた:

- a) (S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-N1-[2-(6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジン-3-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド酢酸塩(1:1)、MS(ISP):627.6(M+H)、
- b) (S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-[2-(3-アミノ-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ)-エチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド酢酸塩(1:1)、MS(ISP):624.6(M+H)、
- c) (S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-(2-メトキシアセチルアミノ-エチル)-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド酢酸塩(1:1)、MS(ISP):575.5(M+H)、
- d) (S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-(2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-エチル)-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド酢酸塩(1:1)、MS(ISP):630.6(M+H)および316.2(M+H)、
- f) (S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-[2-(3-メトキシ-プロピオニルアミノ)-エチル]-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド酢酸塩(1:1)、MS(ISP):589.6(M+H)、
- g) (S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロ

ピル-N1-(2-イミダゾール-1-イルアセチルアミノ-エチル)-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド酢酸塩(1:1)、MS(ISP):611.6(M)、

- h) (E)-および(Z)-4-[2-[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-エチルカルバモイル]-4-ヒドロキシイミノ-酪酸酢酸塩(1:1)、MS(ISP):646.5(M+H)。

#### 【0110】実施例27

- 2.77gの2-[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-エチルカルバミン酸ベンジル(実施例23)を90mlのメタノール中に溶解させた。2.13mlの2N塩酸および300mgのPd/C(10%)の添加後に、混合物を室温において1.5時間にわたり水素化し、次に触媒を濾別し、そして濾液を蒸発させた。残渣をエーテルと共に分散させ、そして白色結晶を濾別した。2.44gの結晶性の(S)-N1-(2-アミノ-エチル)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド塩酸塩(1:2)、MS(ISP):503.4(M+H)が得られた。

#### 【0111】実施例28

- 330gの(S)-N1-(2-アミノ-エチル)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド塩酸塩を室温において20時間にわたり162mgの4-メチル-ピペラジン-1-イルスルホニルクロライドおよび0.49mlのヒュニッヒ塩基と一緒に8mlの塩化メチレン中で攪拌した。反応混合物をシリカゲル上で酢酸エチル/アセトン/氷酢酸/水2:2:2:1を用いてクロマトグラフィーにかけた。14.9.1mgの純粋な結晶性の(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルスルホニルアミノ)-エチル]-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-スクシンアミド酢酸塩(1:2)、MS(ISP):665.6(M+H)および333.7(M+2H)が得られた。

#### 【0112】実施例29

実施例28と同様にして4-メチル-ピペラジン-1-イルスルホニルクロライドの代わりにモルホリノスルホニルクロライドを使用して、(S)-N4-[(S)-1-

(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル-N1-シクロプロピル-(2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノエチル)-スクシニアミド酢酸塩(1:1)、MS(ISP):652.5(M+H)を得た。

### 【0113】実施例30

実施例20と同様にしたが、ピリミジンチオ酢酸の代わりに下記のカルボン酸類:

- a) 3-メトキシプロピオン酸、
- b) モルホリノ酢酸、
- c) メトキシ酢酸、
- d) 4-メチル-ピペラジン-1-酢酸、
- e) (L)-フェニルアラニン、
- f) (D)-フェニルアラニン、
- g) 4-ヒドロキシ-ビペリジン-1-酢酸、
- h) 1-イミダゾリル-酢酸、
- i) 2-ビペリドン-1-酢酸、
- j) 3-ジメチルアミノプロピオン酸、
- k) ジメチルアミノ酢酸、および
- l) 2,6-ジメチルモルホリン-4-酢酸

を使用して、下記の化合物を製造した:

- a) (S)-N4-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル-N1-シクロプロピル-2-(3-メトキシプロピオニルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシニアミド酢酸塩(1:2)、MS(ISP):546.5(M+H)、
- b) (S)-N4-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルアセチルアミノ-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシニアミド酢酸塩(1:3)、MS(EI):587.3(M+H)、
- c) (S)-N4-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル-N1-シクロプロピル-2-メトキシアセチルアミノ-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシニアミド酢酸塩(1:2)、MS(ISP):532.6(M+H)、
- d) (S)-N4-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル-N1-シクロプロピル-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルアセチルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシニアミド酢酸塩(1:3)、MS(ISP):600.6(M+H)、
- e) (S)-N4-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-2-[(S)-2-アミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ]-N1-シクロプロピル-N1-(2-ビペラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシニアミド塩酸塩

- (1:2)、MS(ISP):607.5(M+H)、
- f) (S)-N4-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-2-[(R)-2-アミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ]-N1-シクロプロピル-N1-(2-ビペラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシニアミド塩酸塩(1:2)、MS(ISP):607.5(M+H)および304.6(M+2H)、
- g) (S)-N4-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-[2-(4-ヒドロキシ-ビペリジン-1-イル)-アセチルアミノ]-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシニアミド塩酸塩(1:2)、MS(ISP):601.6(M+H)、
- h) (S)-N4-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(2-イミダゾール-1-イルアセチルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシニアミド塩酸塩(1:2)、MS(ISP):568.5(M+H)、
- i) (S)-N4-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-[2-(2-オキソ-ビペリジン-1-イル)-アセチルアミノ]-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシニアミド塩酸塩(1:2)、MS(ISP):599.5(M+H)、
- j) (S)-N4-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(3-ジメチルアミノプロピオニルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシニアミド塩酸塩(1:3)、MS(ISP):559.6(M+H)、
- k) (S)-N4-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシニアミド塩酸塩(1:3)、MS(ISP):545.6(M+H)、
- l) (S)-N4-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イルアセチルアミノ)-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノエチル)-スクシニアミド塩酸塩(1:2)(モルホリン環中のC2およびC6に関するR:S=1:1)、MS:615.4(M+H)。

### 【0114】実施例31

3.0gの実施例7.B)a)の生成物の63mlのエタノールおよび7mlの水の中の溶液を0.95mlのシナムアルデヒドおよび1.6mlの4-エチルモルホリンで処理し、そして室温において20分間攪拌した。

0.3 gのPd/C触媒をこの溶液に加え、そして反応混合物を通常の条件下で6時間にわたり水素化した。次に、触媒を濾別し、濾液を蒸発させ、そして残渣をRP-18上で水-アセトニトリル勾配を用いてクロマトグラフィーにかけた。生成物留分を蒸発させ、そしてイオン交換体(C1<sup>-</sup>形)上で水-エタノールを用いて濾過した。無色の3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-プロピオニル]シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸エチル塩酸塩(1:2)、MS(イオンズプレー):529.6 (M+H)<sup>+</sup>を蒸発後に単離した。

#### 【0115】実施例32

実施例31と同様にして下記の生成物を製造した: 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ブチルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸エチル塩酸塩(1:2)、MS(イオンズプレー):467.6 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0116】実施例33

実施例3と同様にしたが、イオン交換体(C1<sup>-</sup>形)上で水-エタノールを用いる最終生成物の濾過を追加して、下記の生成物を得た:

a) 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩(1:1)、MS(イオンズプレー):501.7 (M+H)<sup>+</sup>、

b) 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ブチルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩(1:1)、MS(イオンズプレー):439.6 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0117】実施例34

0.34 gのパラジウム/木炭触媒を3.4 gの実施例3の生成物の34 mlのエタノールおよび6.8 mlの1N塩酸中溶液に加え、そして反応混合物を2時間にわたり水素化した。次に、触媒を濾別し、そして濾液を蒸発させた。無色の[[[(S)-2-アミノ-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸塩酸塩(1:1)、MS(イオンズプレー):369.4 (M+H)<sup>+</sup>が得られた。

#### 【0118】実施例35

実施例34と同様にして実施例37の生成物から下記の化合物を製造した:(S)-3-アミノ-N-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-4-アゼパン-1-イル-4-オキソ-ブチルアミド塩酸塩(1:2)、MS(イオンズ

プレー):353.4 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0119】実施例36

2.1 gの実施例7.A)の生成物を45 mlのエタノールおよび5 mlの水中に溶解させ、0.7 gのシンナムアルデヒドおよび1.1 mlの4-エチルモルホリンで処理し、そして室温において15分間攪拌した。次に、0.2 gのPd/C触媒を加え、そして混合物を通常の条件下で6時間にわたり水素化した。触媒を濾別し、濾液を蒸発させ、そして残渣をRP-18上で水-アセトニトリル勾配を用いてクロマトグラフィーにかけた。生成物留分を蒸発させ、そして残渣をイオン交換体(ダウエクセス、C1<sup>-</sup>形)上で濾過した。0.5 gのN-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-2-[(S)-4-シクロプロピル-3,6-ジオキソ-1-(3-フェニル-プロピル)-ビペラジン-2-イル]-アセトアミド塩酸塩(1:1)、MS(ISP):469.5 (M+H)<sup>+</sup>が蒸発後に単離された。

#### 【0120】実施例37

実施例1と同様にして下記の化合物を製造した:(S)-N-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-4-アゼパン-1-イル-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-ブチルアミド塩酸塩(1:1)、MS(イオンズプレー):487.5 (M+H)<sup>+</sup>。

【0121】出発物質の製造: 実施例1.B)と同様にしたが、N-シクロ-プロピルグリシンエチルエステルの代わりにヘキサメチレンイミンを使用して、下記の中間生成物を製造した:(S)-4-アゼパン-1-イル-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-酪酸t-ブチル、MS(イオンズプレー):405.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0122】実施例38

実施例9と同様にしたが、対応する活性化されたカルバミン酸エステル類を使用して、下記の化合物を製造した: a) [[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-ジフェニルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩(1:1)、MS(イオンズプレー):606.6 (M+H)<sup>+</sup>、b) [[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-シクロヘキシルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸エチル塩酸塩(1:1)、MS(イオンズプレー):536.5 (M+H)<sup>+</sup>。

【0123】出発物質の製造: 実施例9.B) b)と同様にして、下記の活性化されたカルバミン酸エステル類を製造した: ジフェニルメチル-カルバミン酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル、MS(FAB):20

9 (M-ヒドロキシスクシンイミド)、シクロヘキシルメチル-ルバミン酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル、MS (FAB): 115 (M-ヒドロキシスクシンイミド)。

#### 【0124】実施例39

実施例9と同様にしたが、実施例35のアミンから出発しそして対応する活性化されたカルバミン酸エステル類を使用して、下記の化合物を製造した: a) (S)-N-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル]-4-アゼパン-1-イル-3-(3-ベンジル-ウレイド)-4-オキソ-ブチルアミド塩酸塩 (1:1)、MS (イオンズプレー): 486.4

(M+H)<sup>+</sup>、b) (S)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイルメチル]-2-アゼパン-1-イル-2-オキソ-エチル]-ウレイド]-3-フェニルプロピオン酸塩酸塩 (1:1)、MS (イオンズプレー): 558.5 (M+H)<sup>+</sup>、c) (R)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイルメチル]-2-アゼパン-1-イル-2-オキソ-エチル]-ウレイド]-3-フェニルプロピオン酸塩酸塩 (1:1)、MS (イオンズプレー): 558.5 (M+H)<sup>+</sup>。

【0125】出発物質の製造: 実施例9.B) b) と同様にして下記の活性化されたカルバミン酸エステル類を製造した: ベンジルカルバミン酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル、MS (FAB): 133 (M-ヒドロキシスクシンイミド)、(R)-2-(2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルオキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチル、MS (FAB): 133 (M-ヒドロキシスクシンイミド)、(S)-2-(2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルオキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチル、MS (FAB): 162 (M-H<sub>2</sub>NCOO-スクシンイミド)。

#### 【0126】実施例40

実施例3と同様であったが、実施例38並びに39b) およびc) の生成物を使用して、下記の生成物を製造した: a) [(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-ジフェニルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、MS (イオンズプレー): 578.3 (M+H)<sup>+</sup>、b) [(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-シクロヘキシルメチル-ウレイド)-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、MS (イオンズプレー): 508.5 (M+H)<sup>+</sup>、c) (S)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイルメチル]-2-アゼパン-1-イル-

2-オキソ-エチル]-ウレイド]-3-フェニルプロピオン酸、MS (イオンズプレー): 544.5 (M+H)<sup>+</sup>、d) (R)-2-[3-[(S)-1-[(S)-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイルメチル]-2-アゼパン-1-イル-2-オキソ-エチル]-ウレイド]-3-フェニルプロピオン酸、MS (イオンズプレー): 544.6 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0127】実施例41

実施例1と同様にしたが、(S)-1-アミジノ-3-(アミノメチル)-ピペリジン二塩酸塩の代わりに(S)-(3-アミノメチル-ピペリジン-1-イル)-イミノ-メチルカルバミン酸エチル塩酸塩を使用して、[(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[(S)-1-(エトキシカルボニルアミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、MS (イオンズプレー): 575.5 (M+H)<sup>+</sup>を得た。

#### 【0128】実施例42

実施例41と同様にしたが、(S)-(3-アミノメチル-ピペリジン-1-イル)-イミノ-メチルカルバミン酸エチルの代わりに(RS)-(2-アミノメチル-モルホリン-4-イル)-イミノ-メチルカルバミン酸エチル塩酸塩を使用して、[(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(エトキシカルボニルアミノ-イミノ-メチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸 (モルホリン環中のR:S=1:1)、MS (イオンズプレー): 577.5 (M+H)<sup>+</sup>を得た。

#### 【0129】実施例43

実施例15と同様にしたが、

a) [(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル-カルバモイル]-2-ナフタレン-2-イル-スルホニルアミノ-プロピオニルアミノ]-酢酸、および

b) (S)-2-[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ナフタレン-2-イル-スルホニルアミノ-プロピオニルアミノ]-3-ヒドロキシ-プロピオン酸から出発して、下記の生成物を製造した:

a) N-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル-2-[(S)-1-ナフタレン-2-イルスルホニル-3,6-ジオキソ-ピペラジン-2-イル]-アセトアミド塩酸塩 (1:1)、MS (イオンズプレー): 501.4 (M+H)<sup>+</sup>、

b) N-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ピペリジン-3-イルメチル-2-[(2S,5S)-5-ヒドロキシメチル-1-ナフタレン-2-イルスルホニル-3,6-ジオキソ-ピペラジン-2-イル]-アセトアミド塩酸塩 (1:1)、MS (イオンズプレー): 531.4 (M+H)<sup>+</sup>。

【0130】出発物質の製造:

1. N-Boc-L-アスパルチン酸β-t-ブチルエステルおよびグリシンエチルエステルまたはセリンメチルエステルから出発して、

1.a) (S)-3-(1-t-ブトキシホルムアミド)-N-[(エトキシカルボニル)-メチル]スクシニアミド酸t-ブチル、または

1.b) (S)-3-(1-t-ブトキシホルムアミド)-N-[1-(2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニル)-エチル]スクシニアミド酸t-ブチルを介して、

2.a) (S)-N-[(エトキシカルボニル)-メチル]-3-(ナフタレン-2-イルスルホニルアミド)スクシニアミド酸t-ブチル、または

2.b) (S)-N-[1-(2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニル)-エチル]-3-(ナフタレン-2-イルスルホニルアミド)スクシニアミド酸t-ブチルを介して、そして

3.a) [(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ナフタレン-2-イルスルホニルアミノ-プロピオニル-アミノ-酢酸エチル塩酸塩(1:1)、MS (ISP): 547.4 (M+H)<sup>+</sup>、または

3.b) (S)-2-[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ナフタレン-2-イルスルホニルアミノ-プロピオニルアミノ]-3-ヒドロキシ-プロピオン酸メチル塩酸塩(1:1)、MS (ISP): 563.4 (M+H)<sup>+</sup>を介して、

4.a) [(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ナフタレン-2-イルスルホニルアミノ-プロピオニルアミノ]-酢酸、MS (ISP): 519.4 (M+H)<sup>+</sup>、および

4.b) (S)-2-[(S)-3-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-ナフタレン-2-イルスルホニルアミノ-プロピオニルアミノ]-3-ヒドロキシ-プロピオン酸、MS (ISP): 549.3 (M+H)<sup>+</sup>。

【0131】実施例44

実施例1.A)と同様にして、(2S,5R)-および(2S,5S)-

(5-ベンジル-3,6-ジオキソ-4-プロピル-ビペラジン-2-イル)-酢酸t-ブチルの(1:1)混合物から、(2S,5R)-および(2S,5S)-

(5-ベンジル-3,6-ジオキソ-4-プロピル-ビペラジン-2-イル)-酢酸(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチルアミン塩酸塩(1:1)の(1:1)混合物、MS (イオンズプレー): 443.6 (M+H)<sup>+</sup>を得た。

【0132】出発物質の製造: N-Boc-L-アスパルチン酸β-t-ブチルエステルおよびラセミ-N-ブ

ロビル-フェニルアラニンメチルエステルから(S)-2-t-ブトキシ-カルボニルアミノ-N-[(R)-および[(S)-1-メトキシカルボニル-2-フェニル-エチル]-N-プロピル-スクシニアミド酸t-ブチル、MS (ISP): 493.5 (M+H)<sup>+</sup>を介して、(2S,5R)-および(2S,5S)-

【0133】実施例45

実施例1.A)と同様にして、(S)-(4-シクロプロピル-1-エトキシカルボニルメチル-3,6-ジオキソ-ビペラジン-2-イル)-酢酸t-ブチルから出発して、(S)-[2-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイルメチル]-4-シクロプロピル-3,6-ジオキソ-ビペラジン-1-イル]-酢酸エチル塩酸塩(1:1)、MS (イオンズプレー): 437.5 (M+H)<sup>+</sup>を得た。

【0134】出発物質の製造:

a) 0.67gの実施例7.A)の生成物を7mlのDMF中に溶解させ、0.5mlの4-エチルモルホリンで処理し、そして80℃において一夜攪拌した。反応混合物を蒸発させ、そして残渣をシリカゲル上で酢酸エチル-メタノール(99:1)を用いてクロマトグラフィーにかけた。0.43gの無色の(S)-(4-シクロプロピル-3,6-ジオキソ-ビペラジン-2-イル)-酢酸t-ブチル、MS (イオンズプレー): 269.3 (M+H)<sup>+</sup>がこのようにして得られた。

【0135】b) 1.9gの水素化ナトリウム分散液(80%)を3.45gのa)で得られた生成物の50mlのDMF中溶液に加え、そして引き続き7.1mlのブromo酢酸エチルを3-10℃において滴々添加した。反応混合物を室温において4時間攪拌し、次に水中に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。シリカゲル上での酢酸エチル-ヘキサン(1:1)を用いる残渣のクロマトグラフィー後に、1.6gの(S)-(4-シクロプロピル-1-エトキシカルボニル-メチル-3,6-ジオキソ-ビペラジン-2-イル)-酢酸t-ブチルを黄色の樹脂、MS (イオンズプレー): 355.4 (M+H)<sup>+</sup>、の形で得た。

【0136】実施例46

実施例3と同様にして実施例45の生成物から、[(S)-2-[(S)-1-(アミノイミノメチル)-ビペリジン-3-イルメチル-カルバモイルメチル]-4-シクロプロピル-3,6-ジオキソ-ビペラジン-1-イル]-酢酸、MS (イオンズプレー): 409.5 (M+H)<sup>+</sup>を得た。

【0137】実施例47

6.5gの(RS)-(2,4-ジメチル-1-ナフタレン

10

20

30

40

50

−2−イルスルホニル−3−オキソ−ビペラジン−2−イル)−酢酸の6.5 mlのDMF中溶液を連続的に7.64 gのBOP、6.5 mlの4−エチルモルホリンおよび4.35 gの(S)−1−アミジノ−3−(アミノメチル)−ビペリジン二塩酸塩で処理し、そして室温において一夜攪拌した。溶媒の蒸発後に、残渣をRP−18上で水−アセトニトリル勾配を用いてクロマトグラフィーにかけた。生成物留分を蒸発させ、そして残渣をイオン交換体(ダウケックス、C1<sup>+</sup>形)上で濾過した。(R)−および(S)−(2,4−ジメチル−1−ナフタレン−2−イルスルホニル−3−オキソ−ビペラジン−2−イル)−酢酸(S)−1−(アミノ−イミノ−メチル)−ビペリジン−3−イルメチルアミド塩酸塩(1:1)の(1:1)混合物、MS(イオンズプレー):515.6(M+H)<sup>+</sup>が蒸発後に単離された。

#### 【0138】出発物質の製造:

a) 10 gの2−ピラジン−3−オン−酢酸エチルの100 mlのジオキサン中溶液を6.8 mlの4−エチルモルホリンおよび12.9 gの二炭酸ジ−ターシャリーブチルの50 mlのジオキサン中溶液で処理し、そして室温において6時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして残渣をシリカゲル上で酢酸エチル−ヘキサン(1:1)を用いて精製した。15.4 gの(RS)−2−エトキシカルボニル−メチル−3−オキソ−ビペラジン−1−カルボン酸t−ブチル、MS(イオンズプレー):287.3(M+H)<sup>+</sup>が得られた。

【0139】b) 15.0 gのa)で得られた化合物の200 mlのDMF中溶液を7.9 gの水素化ナトリウム分散液(80%)で処理した。引き続き、16.3 mlのヨウ化メチルを3−10℃において滴々添加し、反応混合物を室温において4時間攪拌し、次に水中に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル上で酢酸エチル−ヘキサン(1:1)を用いてクロマトグラフィーにかけた。11.4 gの(RS)−2−エトキシカルボニルメチル−2,4−ジメチル−3−オキソ−ビペラジン−1−カルボン酸t−ブチル、MS(FAB):314(M<sup>+</sup>)が得られた。

【0140】c) b)の生成物のアセトニトリル中溶液をp−トルエンスルホン酸−水塩で処理した。蒸発後に、残渣のジオキサン中溶液をβ−ナフチルスルホクロライドで処理した。(RS)−(2,4−ジメチル−1−ナフタレン−2−イルスルホニル−3−オキソ−ビペラジン−2−イル)−酢酸エチル、MS(FAB):405(M+H)<sup>+</sup>が得られた。

【0141】d) 実施例3と同様にしてc)の生成物から(RS)−(2,4−ジメチル−1−ナフタレン−2−イルスルホニル−3−オキソ−ビペラジン−2−イル)−酢酸、MS(イオンズプレー):375.4(M+H)<sup>+</sup>が得られた。

#### 【0142】実施例48

25 mlのDMF中の2.35 gの実施例7.A)を3.2 mlの4−エチルモルホリンおよび0.5 mlの塩化クロロアセチルで処理し、そして室温において一夜攪拌した。反応混合物を蒸発させ、そして残渣をRP−18カラム上で水−アセトニトリル勾配を用いてクロマトグラフィーにかけた。蒸発後に生成物留分から0.5 gの[[S)−3−[(S)−1−アミノ−イミノ−メチル]−ビペリジン−3−イルメチルカルバモイル]−2−(2−クロロアセチルアミノ)−プロピオニル]−シクロプロピル−アミノ]−酢酸エチル塩酸塩(1:1)、MS(1SP):473.4(M+H)<sup>+</sup>が得られた。

#### 【0143】実施例49

実施例3と同様にして実施例48の生成物から[[S)−3−[(S)−1−アミノ−イミノ−メチル]−ビペリジン−3−イルメチルカルバモイル]−2−(2−クロロアセチルアミノ)−プロピオニル]−シクロプロピル−アミノ]−酢酸、MS(1SP):445.4(M+H)<sup>+</sup>が得られた。

#### 【0144】実施例50

0.9 gの7.A)および0.5 gの炭酸水素ナトリウムを9 mlのTHFおよび9 mlの水中に溶解させ、8 mlのTHFおよび1.9 mlの1N水酸化ナトリウム溶液中で0.82 gのモルホリンN−スルホクロライドで処理し、そして室温において48時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸を用いて酸性とし、蒸発させ、そして残渣をRP−18カラム上で水−アセトニトリル勾配を用いてクロマトグラフィーにかけた。0.2 gの無色の3−[[S)−3−[(S)−1−(アミノ−イミノ−メチル)−ビペリジン−3−イルメチルカルバモイル]−2−モルホリン−4−イルスルホニルアミノ−プロピオニル]−シクロプロピル−アミノ]−プロピオン酸エチル塩酸塩(1:1)、MS(1SP):560.5(M+H)<sup>+</sup>が得られた。

#### 【0145】実施例51

実施例3と同様にして実施例50の生成物から、3−[[S)−3−[(S)−1−(アミノ−イミノ−メチル)−ビペリジン−3−イルメチルカルバモイル]−2−モルホリン−4−イルスルホニルアミノ−プロピオニル]−シクロプロピル−アミノ]−プロピオン酸、MS(イオンズプレー):532.5(M+H)<sup>+</sup>が得られた。

【0146】式Iの化合物、それらの溶媒和物または塩はそれ自体は既知である方法で、薬学的調合物、例えば下記組成の錠剤およびカプセル、の製造用の活性成分として使用することができる:

## 実施例 A

	1錠当たり
活性成分	200mg
微結晶性セルロース	155mg
コーンスターチ	25mg
滑石	25mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20mg
	425mg

## 実施例 B

活性成分
コーンスターチ
ラクトース
滑石
ステアリン酸マグネシウム

## 1カプセル当たり

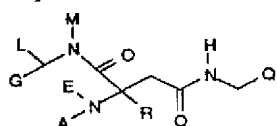
100.0mg
20.0mg
95.0mg
4.5mg
0.5mg
220.0mg

本発明の主たる特徴および態様は以下のとおりである。

【0147】1. 式

【0148】

【化19】



I

【0149】〔式中、Eは水素であり、GはH、低級-アルキルまたは（場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよい）COOH、COO-低級-アルキル、低級-アルカノイル、OH、低級-アルカノイルオキシ、低級-アルコキシ、アリール-低級-アルコキシ、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CONHOH、CONHOCH<sub>3</sub>、CONHO-ベンジル、CONHSO<sub>2</sub>-低級-アルキル、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-アリール、CONH-シクロアルキル、CONHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NH<sub>2</sub>、NHCOO-低級-アルキル、NHCOO-低級-アラルキル、NHSO<sub>3</sub>H、(NHSO<sub>2</sub>もしくはNHSO<sub>3</sub>)-低級-アルキル、NH低級-アルカノイル、NHCOCOOH、NHCOCOO-低級-アルキル、NH-シクロアルキル、NH-(3,4-ジオキソ-2-ヒドロキシ-シクロブト-1-エニル)、NH-[2-低級-(アルコキシもしくは-アルケニルオキシ)-3,4-ジオキソシクロブト-1-エニル]、NHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NHCOCO-(アリールもしくは低級-アルキル)、NHCOCH<sub>2</sub>Cl、NHCO-低級-アルキレン-O-(低級-アルキルもしくはアリール)、NHCOCH<sub>2</sub>[アリール、ヘテロアリールもしくは-N(He t)], NHCOC(NOH)-低級-アルキレン-COOH、NHSO<sub>2</sub>-N(He t)、NHCO-(アリール、ヘテロアリールもしくはヘ

20

30

40

50

テロシクリル)、NHPO<sub>3</sub>(R<sup>1°</sup>, R<sup>2°</sup>)、ヘテロアリールまたは基CO-N(He t)であり、R<sup>1°</sup>およびR<sup>2°</sup>はH、低級-アルキルまたはフェニルであり、MはH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたは(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、そしてLはH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキルまたは(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであるか、或いはMおよびLはそれらが結合している原子と一緒にって基-N(He t)を形成するか、或いはEおよびGは一緒にってメチレンまたはカルボニル基を形成し、そしてMはH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルまたはカルボキシ-低級-アルキルであり、そしてLはH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキルまたは(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、AはH、アルキル、低級-アラルキルまたは式：

-C(O)R<sup>2</sup> (A<sup>1</sup>)、

-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>) (A<sup>2</sup>)

の基であるか、或いは基Qがヒドロキシ基を含有する場合および/またはEとGが一緒にってCH<sub>2</sub>もしくはCOである場合には、Aは式

-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> (A<sup>3</sup>)

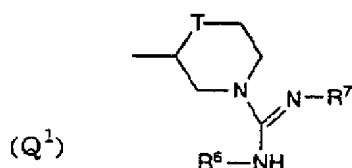
の基であってもよく、或いはEとGが一緒にってCH<sub>2</sub>またはCOである場合には、Aは式

-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> (A<sup>3</sup>)

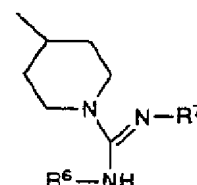
の基であってもよく、R<sup>2</sup>は低級-アルキル、場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよいアリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル、低級-アルキレンを介して結合されているカルボ-低級-アルコキシまたは低級-アルキレンを介して結合されている



-(OもしくはS)-(アリアル、ヘテロアリアルもしくはシクロアルキル)であり、それによりR<sup>2</sup>中に存在する低級-アルキレン基はR<sup>2</sup>が結合されているカルボニル基に対するα-位置でヒドロキシ、アミノまたは低級-アルカノイルアミノにより置換されていてもよく、或いはR<sup>2</sup>はハロゲン、カルボキシ、低級アルコキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-低級-アルキル-アミノまたは低級アルキレンを介して結合されている基-N(Het)であるか、或いはR<sup>2</sup>は基-OR<sup>22</sup>または-NHR<sup>22</sup>であり、R<sup>22</sup>は低級-アルキル、または場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよいアリアル、ヘテロアリアルもしくはシクロアルキル、または低級-アルキル部分でアリアル、カルボ-低級-アルコキシもしくはCOOHにより置換された低級-アルキルである。\*



および  $(Q^2)$



【0151】の基であり、TはCH<sub>2</sub>またはOであり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の一方は水素またはカルボニル低級アルコキシであり、そして他方は水素、カルボニル低級アルコキシまたはヒドロキシであり、そしてRは水素または低級アルキルである]のカルボキサミド類、並びにそれらの水和物または溶媒和物および生理学的に適合性がある塩類。

【0152】2. Eが水素であり、GがH、低級-アルキルまたは(場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよい)COOH、COO-低級-アルキル、低級-アルカノイル、OH、低級-アルカノイルオキシ、低級-アルコキシ、アリール-低級-アルコキシ、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CONHOH、CONHOCH<sub>3</sub>、CONHO-ベンジル、CONHSO<sub>2</sub>-低級-アルキル、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-アリール、CONH-シクロアルキル、CONHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NH<sub>2</sub>、NHCOO-低級-アルキル、NHCOO-低級-アラールキル、NHHSO<sub>3</sub>H、(NHSO<sub>2</sub>もしくはNHSO<sub>3</sub>)-低級-アルキル、NH低級-アルカノイル、NHCOCOOH、NHCOCOO-低級-アルキル、NH-シクロアルキル、NH-(3,4-ジオキソ-2-ヒドロキシーシクロブト-1-エニル)、NH-[2-低級-(アルコキシもしくは-アールケニルオキシ)-3,4-ジオキソシクロブト-1-エニル]、NHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NHCOCO-(アリールもしくは低級-アルキル)、NHCOCH<sub>2</sub>Cl、NHCOCH<sub>2</sub>O-アリール、NHCOCH<sub>2</sub>-アリール、NHCO-(アリールもしくはヘテロアリール)、NHPO<sub>3</sub>(R<sup>10</sup>, R<sup>20</sup>)、ヘテロアリールまたは場合によりOもしくはSにより中断されていてもよく目つ場合によ

＊） $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して水素、アルキルまたはアリール-低級-アルキルであるか、或いはそれらが結合しているN原子と一緒にって基-N(H e t)を形成し、 $R^3$  はアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルまたはシクロアルキルであり、-N(H e t)は場合によりO、S、NHまたはN-低級-アルキルにより中断されていてもよく且つ場合により低級-アルキル、OH、オキソ、COOH、COO-低級-アルキル、 $CH_2OCH$  および  $CH_2O$ -ベンジルの群からの2個までの置換基により置換されていてもよいN-結合された-N( $CH_2$ )<sub>4</sub>-であり、Qは式Q<sup>1</sup>またはQ<sup>2</sup>：  
【0150】  
【化20】

り低級-アルキル、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COO}$ -低級-アルキル、 $\text{CH}_2\text{OH}$ および $\text{CH}_2\text{O}$ -ベンジルの群からの2個までの置換基により置換されていてもよい $\text{CON}(\text{CH}_2)_4-$ であり、 $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{20}$ がH、低級-アルキルまたはフェニルであり、MがH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたは(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、そしてLがH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキル、または(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであるか、或いはMおよびLがそれらが結合している原子と一緒にする場合によりOもしくはSにより中断されていてもよく且つ場合により低級-アルキル、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COO}$ -低級-アルキル、 $\text{CH}_2\text{OH}$ および $\text{CH}_2\text{O}$ -ベンジルの群からの2個までの置換基により置換されていてもよい $\text{N}(\text{CH}_2)_4-$ 基を形成し、或いはEおよびGが一緒になってメチレンまたはカルボニル基を形成し、そしてMがH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキル、またはカルボキシ-低級-アルキルであり、そしてLがH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキルまたは(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、Aが式：

$$-\text{C}(\text{O})\text{R}^2 \quad (\text{A}^1)$$
$$-S(O)_2N(R^3, R^4) \quad (A^2)$$

の基であるか、或いは基Qがヒドロキシ基を含有する場合には、Aは式

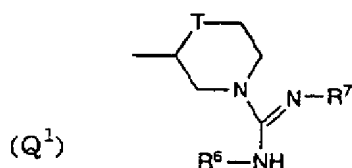
$$-S(O)_2R^5 \quad (A^3)$$

50 の基であってもよく、或いはEとGが一緒になってCH

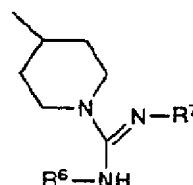
、またはCOである場合には、Aは式



の基であってもよく、R<sup>2</sup>が基R<sup>22</sup>、-OR<sup>22</sup>または-NHR<sup>22</sup>であり、そしてR<sup>22</sup>が低級-アルキル、または場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよいアリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキルであるか、或いはR<sup>2</sup>が低級-アルキレンを介して結合されているカルボ-低級-アルコキシまたは低級-アルキレンを介して結合されている-(OもしくはS)-(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)であ  
り、それによりR<sup>2</sup>中に存在する低級-アルキレン基は \*



および (Q<sup>2</sup>)

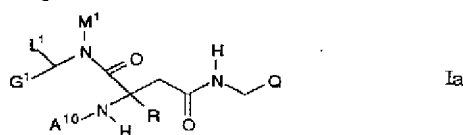


【0154】の基であり、TがCH<sub>2</sub>またはOであり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の一方が水素またはカルボ-低級-アルコキシであり、そして他方が水素、カルボ-低級-アルコキシまたはヒドロキシであり、そしてR<sup>6</sup>が水素である、上記1のカルボキサミド類、並びにそれらの水和物または溶媒和物および生理学的に適合性がある塩類。

【0155】3. 式

【0156】

【化22】



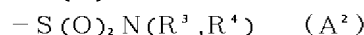
【0157】〔式中、G<sup>1</sup>はH、低級-アルキルまたは(場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよい)COOH、COO-低級-アルキル、低級-アルカノイル、OH、低級-アルカノイルオキシ、低級-アルコキシ、アリール-低級-アルコキシ、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CONHOH、CONHOCH<sub>3</sub>、CONHO-ベンジル、CONHSO<sub>2</sub>-低級-アルキル、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-アリール、CONH-シクロアルキル、CONHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NH<sub>2</sub>、NHCOO-低級-アルキル、NHCOO-低級-アララルキル、NHSO<sub>3</sub>H、(NHSO<sub>3</sub>もしくはNHSO<sub>3</sub>)-低級-アルキル、NH-低級-アルカノイル、NHCOCOOH、NHCOCOO-低級-アルキル、NH-シクロアルキル、NH-(3,4-ジオキソ-2-ヒドロキシ-シクロブト-1-エニル)、NH-[2-低級-(アルコキシもしくは-アルケニルオキシ)-3,4-ジオキソシクロブト-1-エニル]、NHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NHCOCO-(アリールもしくは低級-アルキル)、NHCOCOC<sub>1</sub>H<sub>1</sub>、NHCO-低級

\* R<sup>2</sup>が結合されているカルボニル基に対するα-位置でヒドロキシ、アミノまたは低級-アルカノイルアミノにより置換されていてもよく、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ独立して水素、アルキルまたはアリール-低級-アルキルであるか、或いはそれらが結合しているN原子と一緒になって場合によりOまたはSにより中断されていてもよい基-N(CH<sub>2</sub>)<sub>4-9</sub>を形成し、R<sup>5</sup>がアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキルまたはシクロアルキルであり、Qが式Q<sup>1</sup>またはQ<sup>2</sup>：

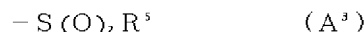
【0153】

【化21】

-アルキレン-O-(低級-アルキルもしくはアリール)、NHCOCH<sub>2</sub> [アリール、ヘテロアリールもしくは-N(He t)]、NHCOC(NOH)-低級-アルキレン-COOH、NHSO<sub>2</sub>-N(He t)、NHCOCO-(アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル)、NHPO<sub>3</sub> (R<sup>10</sup>, R<sup>20</sup>)、ヘテロアリールまたは基CO-N(He t)であり、R<sup>10</sup>およびR<sup>20</sup>はH、低級-アルキルまたはフェニルであり、M<sup>1</sup>はH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたは(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、そしてL<sup>1</sup>はH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキルまたは(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであるか、或いはM<sup>1</sup>およびL<sup>1</sup>はそれらが結合している原子と一緒になって基-N(He t)を形成し、A<sup>10</sup>はH、アルキル、低級-アルキルまたは式：



の基であるか、或いは基Qがヒドロキシ基を含有する場合には、A<sup>10</sup>は式

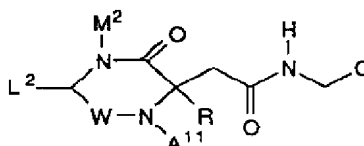


の基であってもよく、そしてR、R<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>、-N(He t)およびQは請求項1と同じ意味を有する]を有する上記1のカルボキサミド類、並びにそれらの水和物または溶媒和物および生理学的に適合性がある塩類。

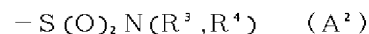
【0158】4. 式

【0159】

【化23】



【0160】〔式中、Wはメチレンまたはカルボニルであり、M<sup>2</sup>はH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルまたはカルボキシ-低級-アルキルであり、そしてL<sup>2</sup>はH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキルまたは(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、そしてA<sup>11</sup>はH、アルキル、低級-アラルキルまたは式：



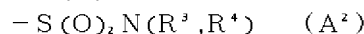
もしくは



の基であり、そしてR、R<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>およびQは上記1と同じ意味を有する〕を有する上記1のカルボキサミド類、並びにそれらの水和物または溶媒和物および生理学的に適合性がある塩類。

【0161】5. G<sup>1</sup>がH、低級-アルキルまたは(場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよい)COOH、COO-低級-アルキル、低級-アルカノイル、OH、低級-アルカノイルオキシ、低級-アルコキシ、アリール-低級-アルコキシ、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CONHOH、CONHOCH<sub>3</sub>、CONHO-ベンジル、CONHSO<sub>2</sub>-低級-アルキル、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-アリール、CONH-シクロアルキル、CONHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NH<sub>2</sub>、NHCOO-低級-アルキル、NHCOO-低級-アラルキル、NHSO<sub>3</sub>H、(NHSO<sub>2</sub>もしくはNHSO<sub>3</sub>)-低級-アルキル、NH-低級-アルカノイル、NHCOCOOH、NHCOCOO-低級-アルキル、NH-シクロアルキル、NH-(3,4-ジオキソ-2-ヒドロキシ-シクロプロト-1-エニル)、NH-[2-低級-(アルコキシもしくは-アルケニルオキシ)-3,4-ジオキソシクロプロト-1-エニル]、NHCH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、NHCOCO-(アリールもしくは低級-アルキル)、NHCOCCH<sub>2</sub>Cl、NHCOCCH<sub>2</sub>O-アリール、NHCOCCH<sub>2</sub>-アリール、NHCOCO-(アリールもしくはヘテロアリール)、NHPO<sub>3</sub>(R<sup>10</sup>, R<sup>20</sup>)、ヘテロアリールまたは場合によりOもしくはSにより中断されていてもよく且つ場合により低級-アルキル、COOH、COO-低級-アルキル、CH<sub>2</sub>OHおよびCH<sub>2</sub>O-ベンジルの群からの2個までの置換基により置換されていてもよいCON(CH<sub>2</sub>)<sub>4-9</sub>であり、R<sup>10</sup>およびR<sup>20</sup>がH、低級-アルキルまたはフェニルであり、M<sup>1</sup>がH、低級-アルキルもしくは-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたは(アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであり、そしてL<sup>1</sup>がH、低級-アルキル、アリール、シクロアルキル、または(アリールもしくはシクロアルキル)-低級-アルキルであるか、或いはM<sup>1</sup>および

L<sup>1</sup>がそれらが結合している原子と一緒にする場合によりOもしくはSにより中断されていてもよく且つ場合により低級-アルキル、COOH、COO-低級-アルキル、CH<sub>2</sub>OHおよびCH<sub>2</sub>O-ベンジルの群からの2個までの置換基により置換されていてもよいN(CH<sub>2</sub>)<sub>4-9</sub>基であり、A<sup>10</sup>が式：

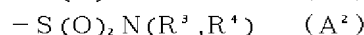


の基であるか、或いは基Qがヒドロキシ基を含有する場合には、Aは式



の基であってもよく、Rが水素であり、そしてR<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>およびQが上記3と同じ意味を有する〕を有する上記3のカルボキサミド類、並びにそれらの水和物または溶媒和物および生理学的に適合性がある塩類。

【0162】6. Rが水素であり、A<sup>11</sup>がH、アルキル、低級-アラルキルまたは式：



もしくは



の基であり、そしてL<sup>2</sup>、M<sup>2</sup>、W、R<sup>2</sup>~R<sup>5</sup>およびQが上記4と同じ意味を有する、上記4のカルボキサミド類、並びにそれらの水和物または溶媒和物および生理学的に適合性がある塩類。

【0163】7. L<sup>1</sup>が水素であり、そしてG<sup>1</sup>が(場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよい)NHCOCO-低級-アルキレン-O-(低級-アルキルもしくはアリール)、NHCOCCH<sub>2</sub>[アリール、ヘテロアリールもしくは-N(He t)], NHCOC(NO H)-低級-アルキレン-COOH、NHSO<sub>2</sub>-N(He t)、NHCOCO-ヘテロシクリルまたは場合によりOもしくはSにより中断されていてもよく且つ場合により低級-アルキル、COOH、COO-低級-アルキル、CH<sub>2</sub>OHおよびCH<sub>2</sub>O-ベンジルの群からの2個までの置換基により置換されていてもよいCON(CH<sub>2</sub>)<sub>4-9</sub>である、上記3の式I aのカルボキサミド類。

【0164】8. L<sup>1</sup>が水素であり、そしてG<sup>1</sup>がCOOH、COO-低級-アルキル、NHCOCO-低級-アラルキルまたは場合により低級-アルキレンを介して結合されていてもよいNHCOCO(アリールもしくはヘテロアリール)である、上記3の式I aのカルボキサミド類。

【0165】9. M<sup>1</sup>が低級-アルキルまたはシクロアルキルである、上記3、7または8の式I aのカルボキサミド類。

【0166】10. A<sup>10</sup>がH、低級-アルキル、低級-アラルキルまたは基



であり、ここでR<sup>2</sup>がハロゲン、カルボキシ、低級-アルコキシ、低級-アルキレンを介して結合されているア

ミノまたはモノーもしくはジー低級-アルキル-アミノ、または低級-アルキレンを介して結合されている基-N(He t)であるか、或いはR<sup>2</sup>が基-NHR<sup>22</sup>であり、ここでR<sup>22</sup>が低級-アルキル部分でアリール、カルボ-低級-アルコキシまたはCOOHにより置換されている低級-アルキル基である、上記3または上記7-9のいずれかの式I aのカルボキサミド類。

【0167】11. A<sup>10</sup>が式



の基であり、ここでR<sup>2</sup>が基R<sup>22</sup>、-OR<sup>22</sup>または-NHR<sup>22</sup>であり、そしてR<sup>22</sup>が低級-アルキル、または場合により低級-アルキレンを介して結合されているヘテロアリールもしくはシクロアルキルであるか、或いはR<sup>2</sup>が低級-アルキレンを介して結合されているカルボ-低級-アルコキシまたは低級-アルキレンを介して結合されている-(OもしくはS)-(アリールもしくはヘテロアリール)であり、それによりR<sup>2</sup>中に存在する低級-アルキレン基はR<sup>2</sup>が結合されているカルボニル基に対するα-位置でOHまたは低級-アルカノイルアミノにより置換されているか、或いは、上記3または上記7-10のいずれかの式I aのカルボキサミド類。

【0168】12. A<sup>10</sup>がモルホリノスルホニルである、上記3、8または9の式I aのカルボキサミド類。

【0169】13. A<sup>10</sup>が基-S(O)<sub>2</sub>アリールを含有しておりそしてQがヒドロキシ基を含有する、上記3、8または9の式I aのカルボキサミド類。

【0170】14. L<sup>2</sup>が水素でありそしてM<sup>2</sup>が低級-アルキル、シクロアルキルまたはカルボキシ-低級-アルキルである、上記4の式I bのカルボキサミド類。

【0171】15. A<sup>11</sup>が水素、低級-アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルである、上記4または14の式I bのカルボキサミド類。

【0172】16. Qが式Q<sup>1</sup>の基であり、ここでR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の一方が水素でありそして他方が水素またはヒドロキシである、上記1-15のいずれかのカルボキサミド類。

【0173】17. 下記の群: (S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イル-メチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルアセチルアミノ-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸エチル、3-[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸、および3-[[[(S)-3-[(S)-1-

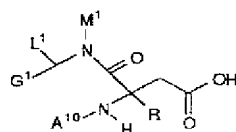
-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチルカルバモイル]-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-プロピオン酸からの、上記1の化合物。

【0174】18. 下記の群: [[[(S)-3-[(アミノ-イミノ-メチル)-モルホリン-2-イルメチルカルバモイル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル]-ブチル-アミノ]-酢酸、[[[(S)-3-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イル-メチルカルバモイル]-2-ベンタノイルアミノ-プロピオニル]-シクロプロピル-アミノ]-酢酸、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-N1-(2-ピラジン-2-イルカルボニルアミノ-エチル)-2-ピリミジン-2-イルスルファニルアセチルアミノ-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-ヒドロキシイミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-(ナフタレン-2-イルスルホニルアミノ)-N1-[2-(ピラジン-2-イルカルボニルアミノ)-エチル]-スクシンアミド、(S)-N4-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-N1-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イルスルホニルアミノ)-N1-[2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イルカルボニルアミノ-エチル)-スクシンアミド、およびN-[(S)-1-(アミノ-イミノ-メチル)-ビペリジン-3-イルメチル]-2-[(S)-4-シクロプロピル-1-ナフタレン-2-イルスルホニル-3,6-ジオキソ-ビペラジン-2-イル]-アセトアミドからの、上記2の化合物。

【0175】19. 薬品として、特にトロンビン-誘発性血小板凝集および血漿中のフィブリノゲン凝固の抑制剤として、使用するための上記1-18のいずれかの化合物。

【0176】20. a) 場合により、基G<sup>1</sup>、M<sup>1</sup>およびA<sup>10</sup>(II中)およびQ(III中)に存在する官能基を中間的に保護しながら、式

【0177】  
【化24】



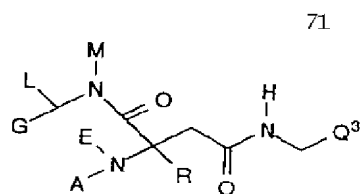
II

【0178】の酸を式



のアミンまたはその塩と反応させるか、或いは  
b) 式

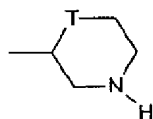
【0179】  
【化25】



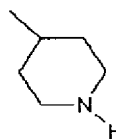
X

72  
\*【0180】[式中、Q<sup>3</sup>は式  
【0181】  
【化26】

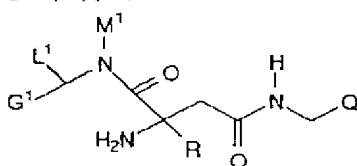
\*

(Q<sup>31</sup>)

または

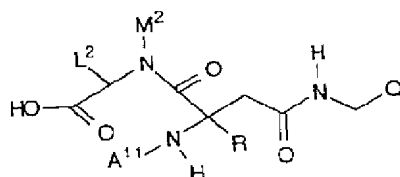
(Q<sup>32</sup>)

【0182】の基である」のアミンを、場合によりヒド  
ロキシル化されていてもよいアミジン基-C(NR')N  
HR<sup>6</sup>を加える試薬と反応させるか、或いは ※ c) 式  
【0183】  
※ 【化27】



XX

【0184】のアミンを、基A<sup>10</sup>を加える試薬と反応さ  
せるか、或いは ★【0185】  
d) 式 【化28】

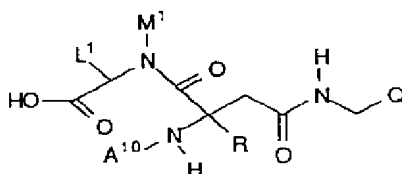


XXX

【0186】または式  
【0187】

30☆【化29】

☆



Ia1

【0188】のアミノ酸を環化して式I bの化合物とす  
るか、或いは

e) M<sup>2</sup>がカルボキシ-低級-アルキルである式I bの  
カルボン酸を製造するために、対応する低級-アルキル  
エステルを分解させ、そして  
f) 希望により、得られた式Iの化合物中に存在する反  
応基を官能基変更し、そして  
g) 希望により、式Iの化合物を生理学的に適合性があ  
る塩に転化させるかまたは式Iの化合物を遊離酸もしく

は塩基に転化させることを含んでなる、上記1-18の  
いずれかの化合物の製造方法。

40 【0189】21. 活性成分として上記1-18のいづ  
れかの化合物を含有する薬学的調合物。

【0190】22. トロンビン-誘発性血小板凝集また  
は血漿中のフィブリノゲン凝固により引き起こされる疾  
病の処置または予防用の薬品を製造するための、上記1  
-18のいずれかの化合物の使用。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/50	A B E	9454-4C		
31/535	A C B	9454-4C		
C 0 7 D 265/30				
401/12	2 4 1			
401/14	2 3 9			
413/14	2 1 1			
//(C 0 7 D 401/12				
211:26				
241:10)				
(C 0 7 D 401/14				
211:26				
239:24				
241:10)				
(72)発明者 デイビッド・バナー			(72)発明者 クルト・ヒルベルト	
スイス・シーエイチ-4054バーゼル・ノイ			スイス・シーエイチ-4114ホフステツテ	
バトシユトラーセ129			ン・アイヘンシユトラーセ5	
(72)発明者 クラウス・グベルナートル			(72)発明者 ジェラルド・シユミット	
ドイツ・デー-79104フライブルク・カー			スイス・シーエイチ-4468キーンベルク・	
ル-マリアーフオン-ペパー-シユトラー			ライベルン (番地なし)	
セ5				